

**DIE WIRKUNG VON BARBITURATEN
BEI CEREBRALEN ERKRANKUNGEN**

THOMAS OTTO SCHROTT

1984

*Diss
München*



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41554004_0039

Aus der Neurologischen Klinik der Universität München

Direktor: Prof. Dr. A. Schrader

Die Wirkung von Barbituraten bei cerebralen Erkrankungen

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
an der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Thomas Otto Schrott

aus

München

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der
Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. Schrader

Mitberichterstatter:

Dekan: Prof Dr. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 27.11.1984

Inhaltsverzeichnis:

	Seite
Problemstellung	1
Einleitung mit historischem Überblick	1
Experimenteller Teil	10
1. Tierexperimenteller Teil	10
1.1. Methoden	10
1.2. Dosierung und Beginn der Therapie	11
1.2.1. Beginn der Barbituratgabe vor Ischämiebeginn	12
1.2.2. Beginn der Barbituratgabe nach Ischämiebeginn	14
1.3. Ergebnisse	17
1.3.1. Veränderungen der Glycolyse, des Glucoseabbaus, des Citratcykluses und des Aminosäurestoffwechsels	17
1.3.2. Veränderungen des Energiestoffwechsels	22
1.3.3. Veränderungen des Fettsäurestoffwechsels	25
1.3.4. Veränderungen der Liquorelektrolyte	27
1.3.5. Veränderungen von CBF, rCBF, CVR, CMRO ₂ , EP und EEG	29
1.3.6. Veränderungen des neurologischen Defizits, der Infarktgröße, der Ödemausbreitung und des intracraniellen Druckes	36
1.3.7. Veränderungen an den Gehirnzellen	58
2. Klinischer Teil	60
2.1. Barbiturate bei neurochirurgischen Eingriffen	60
2.2. Barbiturate plus Hypothermie bei erhöhtem ICP	63
2.3. Barbiturate bei SHT	66
2.4. Barbiturate plus Hypothermie bei coronarer Bypass-Operation	69
2.5. Barbiturate bei Reye's Syndrom	71
2.6. Barbiturate nach Kreislaufstillstand beim Kind	71
2.7. Vergleiche Barbiturat/Hypnomidate bei SHT	71
2.8. Überlebensrate, Dosierung, Überlebensqualität	74

	Seite
3. Diskussion	78
4. Zusammenfassung	88
5. Literaturverzeichnis	89

Die Wirkung von Barbituraten bei cerebralen Erkrankungen:

Problemstellung:

Betrachtet man die hohe Zahl der Verkehrstoten in der Bundesrepublik Deutschland, von 14 500 pro Jahr, von denen die Schädelhirntraumen 70 bis 80 Prozent ausmachen, so wird die Notwendigkeit einer vor allem das spätere neurologische Defizit verhindernden Therapie deutlich.

Einleitung zum Thema mit historischem Überblick:

Bereits 1937 beobachtet Horsley eine Senkung des lumbalen Liquordruckes unter Barbituratnarkose. Dieselbe Beobachtung machte Gurdjian 1939.

Der wichtigste Parameter für die Beurteilung der Spätschäden nach Affektionen im cerebralen Bereich, ist der intracranielle Druck.

Als Erster stellte Wechsler 1953 eine Senkung des intracraniellen Druckes (ICP) fest. Mit der Wirkung von Anästhetika, besonders von Inhalationsanästhetika auf den ICP befaßte sich Pierce (1957). Pierce zeigte eine Senkung des durch Halothan, oder durch Ketamin erhöhten intracraniellen Druckes durch die Gabe von Thiopental auf.

Ebenso wie Wechsler (1953) beobachtete Sondergard (1961) eine Senkung des ICP, während der Barbiturat induzierten Narkose beim Menschen.

Eine Senkung des cerebralen Blutflusses beschreibt Pierce (1962), hervorgerufen durch Thiopental. Hier erfährt eine weitere Barbituratwirkung Erwähnung, nämlich die Erniedrigung der Hirndurchblutung, des cerebralen Blutflusses.

Am Tier induziert Barbiturat eine Verlängerung der Ischämiezeit des Gehirns (Wright 1964).

Eine Wirkung des Barbiturats auf den Zellstoffwechsel durch hohe Spiegel energiereicher Phosphate machte Gatfield deutlich (1966).

1966 fand Goldstein eine Steigerung der Ischämietoleranz unter Barbituratgabe am Hund.

Die Schutzwirkung von Pentobarbital bei asphyktischen Rhesusaffen beobachtete Cockburn (1969).

Den protektiven Effekt von verschiedenen Barbituraten testete Wilhjelm (1970) an der anoxischen Maus. Unter Berücksichtigung der Spiegel von ATP und Lactat untersuchte Michenfelder (1970) die Wirkung von Barbiturat.

Konform mit Gatfield (1966), der hohe Phosphatspiegel unter Barbiturattherapie fand, geht Nilson (1971). Er fand heraus, daß Barbiturate den Metabolismus in den Gehirnzellen senken und somit energiereiche Phosphate sparen.

Ein genaues Bild über den Verlauf der Gehirndurchblutung unter steigenden Dosen von Thiopental-Natrium machte sich Pichlmayr (1971). Er verglich zwei Gruppen von Hunden, von denen eine in bestimmten Abständen die gleiche Dosis von Thiopental bekam, während die andere mit immer steigenden Dosen therapiert wurde. Hunter (1972) und Shapiro (1972) berichten beide über eine fast identische Fragestellung. Die beiden Autoren testeten die Wirkung von Thiopental bei neurochirurgischen Eingriffen.

Während Hunter die eher allgemeine Wirkung von Thiopental untersuchte, beschäftigte sich Shapiro speziell mit der Wirkung der Barbiturate, in diesem Fall von Thiopental, auf den intracraniellen Druck. Er fand, daß Thiopental eine senkende Wirkung auf den ICP ausübt.

Ähnlich Wilhjelm (1970), der eine protektive Wirkung der Barbiturate bei der anoxischen Maus fand, untersuchte Yatsu (1972) den protektiven Effekt bei Tieren. Er erzeugte bei den Versuchstieren eine globale Ischämie und eine fokale Ischämie. Bei beiden Gruppen fand er eine protektive Wirkung der Barbiturate.

1972 beschrieb Shapiro die Senkung des ICP während einer neurochirurgischen Operation. Des gleichen Themas nahm er sich 1973 an, aber diesmal an 18 neurochirurgischen Patienten. Wiederum fand er eine Senkung des ICP durch Barbiturate.

Nicht den protektiven Effekt auf globale und fokale Ischämie (Yatsu 1972) oder beim anoxischen Tier (Wilhjelm 1970), sondern bei Hypoxie untersuchte Michenfelder (1973). Er fand einen protektiven Effekt von Thiopental auf den Hirnstoffwechsel.

Seine Ergebnisse bei fünf komatösen Patienten mit ICP-Erhöhung unter Barbituraten veröffentlichte Shapiro (1974). Er fand eine teilweise signifikante Senkung des zum Teil stark erhöhten intracraniellen Druckes.

Michenfelder der sich bereits 1970 und 1973 mit der protektiven Wirkung von Thiopental an anoxischen Hunden und bei allgemeiner Hypoxie befaßt hatte, wendet sich dem O_2 -Verbrauch bei Therapie mit Thiopental zu. Das Ergebnis lautet:

Senkung des cerebralen O_2 -Verbrauches mit hohen Thiopental-dosen (Michenfelder 1974).

Während sich alle bisherigen Arbeiten mit Wirkung der Barbiturate auf verschiedenen Parameter befaßten, indem sie nach den Ereignissen verabreicht wurden, wie z.B. nach Hypoxie oder Asphyxie, oder während Operation gegeben wurden, untersucht Smith (1974) die Wirkung von Thiopental, das vor und nach dem Ereignis gegeben wurde. Smith gab bei Hunden vor und nach Verschluß der MCA (Arteria cerebri media) und ICA (Arteria cerebri interna) Thiopental. Eine speziell auf die gefährlichste Komplikation der cerebralen Affektionen, das Hirnödem, zielende Arbeit verfaßte Classen (1974). Es zeigte sich eine Verminderung des Ödems bei cryogenen Hirntraumen durch Barbituratgabe.

Hankinson (1974) und Hoff (1975) schrieben über dasselbe Thema. Ähnlich wie Smith (1974), der die Wirkung von Thiopental vor und nach Verschluß der MCA und TIA beschrieb, untersuchten sie die Barbituratwirkung bei permanentem Verschluß beider Arterien. Die unterschiedliche Zielsetzung bestand darin, daß Hankinson beide Arterien (MCA und ICA) permanent verschloß, Hoff dagegen

einen permanenten Verschuß der MCA alleine herbeiführte. Beide Autoren fanden eine protektive Wirkung der Barbituraten. Schon einmal beschrieb Michenfelder den protektiven Effekt von Barbituraten, speziell des Thiopentals bei Hypoxie (Michenfelder 1973). 1975 untersuchte er die protektive Wirkung der Barbiturate beim MCA-Verschuß, im Gegensatz zu Hoff (1975), an Hunden, Katzen und Affen. Hankinson (1974) und Smith (1974) verschlossen in ihren Versuchsanordnungen beide Arterien (MCA und ICA) um die protektive Wirkung der Barbiturate aufzuzeigen.

Die Arbeit von Michenfelder (1975) zeigt den protektiven Effekt an drei verschiedenen Tierarten auf. Demgegenüber befaßt sich Mosley (1975) mit der Wirkung von Barbituraten in einem bestimmten Abstand zum Verschuß der Arteria cerebri interna. Er untersuchte die Wirkung genau 60 Minuten nach Verschuß. Eine Senkung des cerebralen O_2 -Verbrauches bei hohen Barbituratdosen fand Michenfelder (1974). 1962 postulierte Pierce eine Senkung des CBF (cerebralen Blutflusses) unter Thiopental am Menschen. Als mögliche Ursache für die protektive Wirkung fand Nilson (1975) in einem Versuch an der Ratte eine Senkung des cerebralen O_2 -Verbrauches und eine Abnahme des cerebralen Blutflusses.

Die Wirkung von Barbituraten in einem bestimmten zeitlichen Abstand zum Verschuß einer Hirnarterie (ICA) beschrieb Mosley (1975). Mit derselben Fragestellung befaßten sich Michenfelder (1976) und Corkill (1976).

Beide Autoren führten in ihrer experimentellen Arbeit einen Verschuß der Arteria cerebri media durch. Michenfelder (1976) beschrieb die Wirkung der Barbiturate 30 Minuten nach Verschuß. Corkill (1976) dagegen maß die Wirkung nach Verschuß der MCA dreimal in bestimmten zeitlichen Abständen. Nach 60, 80 und 360 Minuten.

Einen protektiven Effekt der Barbiturate, speziell des Pento-barbitals, fand Smith (1976) am durch Kälte traumatisierten Hund.

1977 führte Hoff die Beobachtung eines Patienten während einer Aneurysmaoperation und Barbituratgabe durch. Die curative Wirkung von Barbituraten zeigte Mc Graw (1977) an einem experimentellen Carotis-communis-Verschluß am Affen auf.

Nachdem er sich mit der Wirkung von Thiopental vor und nach Verschluß der MCA und ICA und mit der protektiven Wirkung von Pentobarbital beim Kältetrauma befaßt hatte, bearbeitete Smith (1977) dasselbe Thema, wie Michenfelder (1973). Er untersuchte die protektive Wirkung bei der cerebralen Hypoxie.

Bei einem durch Anoxie bedingten Hirnschaden konnte Nemoto (1977) eine Verbesserung durch Gabe von Thiopental feststellen.

Über die verschiedenen Applikationsarten der Barbiturate berichtete Yonas (1977/1978). Untersucht wurden die Bolusinjektion und die Gabe per infusionem von Thiopental bei fokaler cerebraler Ischämie.

Eine genaue Untersuchung des ischämischen Hirnschadens und der Beeinflussung durch Thiopental führte Nemoto (1977) durch. Er gab einen klaren Überblick über die Pathogenese des ischämischen Hirnschadens.

Steen fand 1978 keine Wirkung von Barbituraten im Tierversuch. Bei zwei Vergleichsgruppen, einmal mit, einmal ohne Barbiturat, fand er keine signifikanten Unterschiede in den Ergebnissen. Eine Verminderung der Glucoseutilisation mit Blockierung des Abbaupfeges zu H_2O und Lactat und damit verbundener Abnahme des Stoffwechsels fand Crney (1978). Ebenfalls eine Reduzierung des Stoffwechsels beschrieb Lafferty (1978). Narkose mit Pentobarbital und tiefe Hyperthermie führten zu einem anhaltenden geminderten cerebralen Stoffwechsel.

Nemoto (1978) zeigte in seiner Arbeit eine Verbesserung des postischämischen anoxischen Gehirnschadens durch Thiopental. Ein ähnliches Thema bearbeitete Bleyaert in seiner 1978 erschienenen Arbeit über eine Verminderung des Gehirnschadens nach globaler Ischämie durch Thiopental.

Zu demselben Problem, der cerebralen Ischämie und ihre positive Beeinflussung durch Barbiturate nimmt Nordström (1978) Stellung. In einem Versuch an Ratten testet er die Wirkung von Pentobarbital bei cerebraler Ischämie.

Zwei Medikamente mit cerebro-protectiver Wirkung testet Schulte am Esch (1978). Er vergleicht den Effekt von Etomidate und Thiopental beim erhöhten intracraniellen Druck (ICP).

Beim Reyeß-Syndrom findet man eine Sterblichkeit von 75 Prozent auf Grund des Hirnödems. Beim Reyeß-Syndrom handelt es sich um eine postinfektiöse Encephalopathie mit akutem Leberversagen unklarer Genese. Marshall (1978) untersuchte die Wirkung von Pentobarbital bei erhöhtem intracraniellen Druck beim metabolischen Koma im Reyeß-Syndrom.

Safar (1978) und Hoff (1978) befassen sich in ihren Artikeln mit der cerebralen Wiederbelebung. Hoff (1978) beschreibt die Wiederbelebung nach fokaler Ischämie. Safar (1978) hingegen die Reanimation nach globaler Ischämie und Anoxie des Gehirns.

Mit der Wirkung von Barbituraten bei Herzstillstand beschäftigen sich die folgenden beiden Autoren.

Breivik (1978) untersuchte die unterstützende Wirkung von Barbituraten bei 40 Patienten mit Herzstillstand. Der Herzstillstand war verschiedener Genese. Durch cardiale Erkrankungen, oder durch andere Erkrankungen, wie z.B. Ertrinken. Die Barbiturate hatten protektive Wirkung.

Eine dosisabhängige Reduktion der Glucoseutilisation fand Crane 1978.

Zu einem negativen Ergebnis über die Barbiturattherapie kamen Snyder (1979) und Steen (1979). Snyder findet keinen Unterschied bei behandelten und unbehandelten Hunden. In seiner Arbeit ergibt sich kein signifikanter Unterschied zwischen 12 Hunden mit und zehn Hunden ohne Therapie.

Steen faßt seine Ergebnisse folgendermaßen zusammen:
Kein Effekt der Barbiturate bei 39 Hunden.

Einen Vergleich der Wirkung von Barbituraten und Hypothermie beim ischämischen Hirnödem stellte Simeone (1979) an.

Den cerebralen Blutfluß und den Stoffwechsel nach globaler Ischämie unter Therapie mit Barbituraten untersuchte Kofke (1979).

Ein neues Imidazolderivat und Pentobarbital verglich Tamura (1979) im Hinblick auf ihre protektive Wirkung beim chronischen Verschuß der Arteria cerebri media am Katzenmodell.

Besonders auch mit den Veränderungen des Elektrolythaushaltes bei fokaler Ischämie an der Hirnrinde des Primaten unter Barbituratgabe befaßte sich Branston (1979).

Marshall wendete 1979 Barbiturate bei 25 Patienten mit schweren Schädel-Hirntraumata und einem ICP größer 40 mmHg mit Erfolg an.

Hoffmann (1979) gab hochdosiert Thiopental zur Therapie der postischämischen Anoxie.

Die intraoperative Gabe von Pentobarbital beim intra/extracraniellen Bypass beschrieb Lawner (1979).

1980 untersuchte Jost die Beeinflussung der cerebralen Glykolyse und Atmungskettenoxidation (dem neuronalen energieliefernden Stoffwechsel) durch Thiopental, Flunitrazepam und Etomidate im steady state einer standardisierten Inhalationsnarkose.

Den Effekt von Phenobarbital auf die Toxizität und die tumoricide Aktivität beim künstlich erzeugten Hirntumor von CCNU überprüfte Muller(1980). An Mäusen reduzierte Phenobarbital die letale Wirkung von CCNU in hoher Dosierung.

Die Wirkung der Barbituratinfusion beim schweren Schädelhirntrauma erwähnt Wiedeman in seinem (1980) erschienenen Artikel. An sechs Patienten mit trotz konservativer Therapie erhöhtem intracraniellen Druck wurde eine Langzeittherapie von fünf bis 15 Tagen mit einer Barbituratinfusion in der Dosierung von sechs bis 12 mg/kg/h eingeleitet.

Rietbrock berichtet über die Pharmakokinetik von Hexobarbital (Rietbrock 1981). An 22 Patienten der Intensivstation im Vergleich zu einer gesunden Vergleichsgruppe wurde die pharmako-

logische Seite der Barbiturattherapie beleuchtet.

Die Dauer der EEG-Suppression verglich Quasha (1981) an drei Gruppen von Patienten während einer CPB (cardiopulmonalen Bypassoperation) unter Hypothermie und Thiopental.

1981 stellte Shiu fest, daß ein Zusammenhang besteht, zwischen der Barbituratdosis und der Verminderung der freien Fettsäuren im Gehirn während globaler Ischämie. Im selben Jahr veröffentlichte derselbe Autor eine Arbeit über dasselbe Thema mit dem Unterschied, daß er diesmal die Versuchstiere tötete und an den eingefrorenen Gehirnen die Konzentrationen der verschiedenen Fettsäuren untersuchte.

Shinozuka (1981) beschrieb die cerebrovasculären Reaktionen auf Sauerstoff unter Barbituratanästhesie. Der Sinn seiner Studie war es herauszufinden, inwieweit, Pentobarbital die Dauer und die Höhe des lokalen CBF, (H^+) und $Pt\ O_2$ ändert und welche Relation zu Änderungen des $Pa\ O_2$ im Vergleich zu NO_2 besteht.

Eine Therapie der fokalen cerebralen Ischämie mit einem durch Barbiturate hervorgerufenen Koma stellt Selman (1981) vor. Es galt eine Verbindung herzustellen zwischen der Effektivität des Barbituratschutzes und dem Wiedereintritt oder dem Ausbleiben der Wiederdurchblutung, nach zeitlich begrenzter und dauernder Unterbindung der MCA (Arteria cerebri media) an 24 männlichen Pavianen.

An 13 Hunden untersuchte Kassell (1981) die Wirkung von Änderungen des $PaCO_2$ im Bereich von 20 bis 60 torr, vor und nach der Gabe von Thiopentalnatrium. Änderungen des CBF und des Stoffwechsels fand Kassell erst bei einem $PaCO_2$ von 40 torr unter Barbiturattherapie und bei 20 torr ohne Therapie.

Das barbituratinduzierte Koma bei der fokalen Ischämie greift Selman (1982) wieder auf. An vier Vergleichsgruppen von Pavianen macht er den Erfolg der Therapie vom Zeitpunkt der Barbituratgabe abhängig. Einen kompletten Schutz vor ICP-Erhöhungen fand er nur bei Gabe innerhalb 30 Minuten nach Verschuß der Arteria cerebri media. Barbiturat verändert die

Verteilung des CBF in die einzelnen Kompartimente. So ungefähr lautet die Thematik, die Laurent (1982) an 24 Hunden abhandelte. Nach Laurent's Meinung könnte eine Umverteilung des CBF in die langsameren Kompartimente (60% nach Barbituratgabe) für die Erniedrigung des ICP und den Schutz der weißen Hirnsubstanz verantwortlich gemacht werden.

Die ICP senkende Wirkung von Etomidate streicht Schulte am Esch (1982) heraus. Er gibt Etomidat den Vorzug vor Thiopental, wegen der geringeren Wirkung auf den cardialen Index. Das heißt Etomidat beeinflusst weniger Kreislaufparameter, als Thiopental. Schulte am Esch rät von der Gabe von Inhalationsnarkotika, einschließlich NO_2 bei der schweren Schädel-Hirnverletzung ab.

Wirken Barbiturate hirnprotektiv?

Diese Frage stellte Mehrkens 1982. Muß man den intracraniellen Druck überwachen, oder nicht?. Mit dieser Thematik befaßte sich Narayan (1982) in einer Untersuchung an 207 Patienten über einen Untersuchungszeitraum von vier Jahren.

1982 beschrieb Oldfield die protektive Wirkung von Barbituraten bei der Ischämie der Spinalrinde.

Experimenteller Teil:

1. Tierexperimentelle Arbeiten:

1.1. Methoden:

Key-words:

Komplette/inkomplette Ischämie = globale/fokale Ischämie -
temporär/totale Ischämie, Hypoxie - Asphyxie.

Seit den 40iger Jahren ist die Wirkung von Barbituraten auf das Cerebrum bekannt. Die Wissenschaft stellte diverse Hypothesen über den Wirkungsmechanismus, wie Senkung des Stoffwechsels usw. auf. Die anfänglich gemachten Beobachtungen ließen den Schluß auf eine mögliche therapeutische Anwendung zur Verhinderung von sekundären Hirnschäden nach Schädel-Hirn-Traumen, blutigen und unblutigen Insulten, toxischen entzündlichen Schäden und Tumoren, zu.

Man versucht deshalb im Experiment die Situationen nachzuvollziehen, wie Hypoxie, Asphyxie und Ischämie, welche durch Ereignisse, wie Herzstillstand, Schlaganfall und respiratorische Schädigungen zustandekommen.

Autoren wie Nemoto (1977) entwickelten ein tierexperimentelles Modell, mit dem sie eine globale, temporäre Ischämie erzeugten. Dabei wird eine Manschette um den Hals der Versuchstiere auf 1500 torr aufgeblasen und gleichzeitig der Blutdruck auf 50 torr medikamentös gesenkt. Diese komplette cerebrale Ischämie wird für 16 Minuten aufrecht erhalten. Danach strebt man die Normalisierung der physiologischen Parameter, wie RR, usw. an. Anhand dieses auch von Kofke (1979), Bleyeart (1978), usw. angewandten Modells läßt sich die Wirkung der Barbiturate bei totalem O₂-Stop darstellen. Eine ähnliche Versuchsanordnung benutzte auch Nordström (1978).

Steen (1979) erzeugte die globale Ischämie durch Aortenclipping. Michenfelder (1973) durch eine hämorrhagische Hypotension mit

Blutdruckwerten von 25-30 mmHg.

Eine respiratorische Ursache simulierten Snyder (1979) durch Blocken des Endotrachealtubus und Michenfelder (1973) durch Beatmung mit Nitrogen.

Die Mehrzahl der hier zitierten Autoren untersuchte am Modell der fokalen Ischämie, wie sie einer regionalen Durchblutungsstörung entspricht, die man z.B. beim Apoplex findet. Michenfelder (1975) verschloß die Arteria carotis communis einseitig bei Pavianen und die rechte Arteria cerebri media bei Hunden, Katzen und Affen. Conkill (1976) klemmte die Arteria carotis interna einseitig und die Arteria cerebri media beidseits über einen Zeitraum von sieben Tagen ab. Einen einseitigen Verschluß der Arteria cerebri media führten Simeone (1979) über 11 Stunden, Branston (1979), Selman (1981) über sechs Stunden und über Tage, Selman (1982) temporär sechs Stunden lang, ebenso Yonas (1977/78) temporär und komplett, durch. Um eine Verfälschung der Ergebnisse durch eine nicht identische Lage des Gefäßklipps zu umgehen führte Tamura (1979) einen Verschluß mehr medial und mehr lateral durch. Shiu (1981) dekapitierte seine Versuchstiere.

Andere Autoren befaßten sich mit Veränderungen unter Barbituratgaben in verschiedener Dosierung ohne experimentelle Ischämie (Pichlmayr 1967, Crane 1978, Kassell 1981, Laurent 1982 usw.).

1.2. Dosierung und Beginn der Therapie mit Thiopental -

Pentobarbital - Phenobarbital - Metohexital:

Es wurde Barbiturat als Bolus, in mehreren Einzeldosen, oder als Infusion gegeben.

1.2.1. Beginn der Barbituratgabe vor experimentell erzeugter

Ischämie:

Als Bolus verabreichte Michenfelder (1973) seine Barbituratdosis von 15 mg/kg Körpergewicht 60 Sek. vor Ischämie. Smith (1974) gab entweder Pentobarbital 56 mg/kg, oder 40 mg/kg Thiopental 30 Minuten vorher. Zum selben Zeitpunkt verabreichte Hoff (1975) seine Dosis von 60 mg/kg, oder 90 mg/kg. Michenfelder (1975) führte die Narkose mit Pentobarbital durch. In einer Dosierung von 40 mg/kg bei den Hunden, 70 mg/kg bei den Katzen, 40 mg/kg bei Affen und 40 mg/kg bei Gerbils. Nordström (1978) gab Phenobarbital 150 mg/kg intraperitoneal vor Verschuß der Hirnarterien, seine Vergleichsgruppe erhielt NO_2 70% und O_2 30%. Bis zum Erreichen der burst suppression im EEG gab Steen (1979) Pentobarbital in einer Dosierung von 30 bis 45 mg/kg. Wade (1978) verglich den Effekt von drei Anästhesiearten, Halothan 2%, Halothan/Sauerstoff und Pentobarbital in einer Dosierung von 50 bis 75 mg/kg intraperitoneal. Crane (1978) injizierte Ringer-Lactatlösung mit einer Barbituratkonzentration von 10 mg/ml Pentobarbital in variablen Mengen.

73 Minuten vor Verschuß der Arteria cerebri media gab Branston (1979) einen Bolus von 14 mg/kg. Einem Teil seiner Versuchstiere wurde noch eine Infusion mit einer Pentobarbitaldosis von 4 mg/kg/h, 30 Minuten vor Verschuß des Gefäßes angehängt. Eine Kontrollgruppe bekam zusätzlich noch Metohexital in Dosierungen von 25,50 und 100 mg/kg/h, 24,68 und 120 Minuten nach Verschuß. 142 Minuten nach Verschuß wurde die Infusion beendet.

Shiu (1981) gab 60 mg/kg Pentobarbital 15 Minuten vor der Dekapitation seiner Versuchstiere. In einer weiteren Arbeit im selben Jahr verabreichte er wiederum 15 Minuten vor Dekapitation in steigenden Dosierungen von 15, 30, 60, 90 und 120 mg/kg Pentobarbital.

Die fraktionierte Gabe von 6,25 mg/kg alle 30 Minuten bei einer Versuchsgruppe und fraktionierte Gaben mit einer Steigerung der Dosis um 6,25 mg/kg alle 30 Minuten wandte Pichlmayr 1967 an.

Tabellie 1: Zusammenstellung der Autoren, die Barbiturat im Tierexperiment verwendeten: Applikation vor Versuchsbeginn

Autor	Speziens	Methode	Dosis	Zeitpunkt der Applikation	Parameter
Pichlmayr 1971	Hund	Narkose, fraktionierte Dosiserhöhung	I. 6,25 mg/kg Thiopental II. Steigerung um 6,25 Thiopental	alle 30 min. alle 30 min.	Durchblutung
Michenfelder 1973	Hunde 20	I. 10 Hunde Hypotension II. 10 Hunde Hypoxämie	I. 5 Dogs 15 mg Thiopental 5 Dogs 0 II. 5 Dogs 15 mg Thiopental 5 Dogs 0	über 60 sec. über 60 sec.	Infarktgröße
Smith 1974	Hund	MCA und ICA Verschuß, Vergleich Thiopental - Pentobarbital	Pento 56 mg/K Thio 40 mg/K	30 min. vor Verschuß 30 min. vor Verschuß	Infarktgröße
Hoff 1975	Baboon	MCA-Verschuß dauernd	Pento 60 mg/K Pento 90 mg/K	30 min. vor Verschuß 30 min. vor Verschuß	Infarktgröße
Michenfelder 1975	Hund Katze Affe Gerbil	MCA-Verschuß 3 Std. dauernd MCA-Verschuß 3 Std. dauernd MCA-Verschuß zeitweise 3 Std. dauernd Carotisverschuß 2 Std.	Pento 40 mg/K Pento 70 mg/K Pento 40 mg/K Pento 40 mg/K	vor Verschuß vor Verschuß vor Verschuß vor Verschuß	Neurol. Defizit
Nordstrom I 1978	Ratte	Carotis comm. beds. und Hypotension	Pento 150 mg/K	vor Verschuß	Metabolismus
Nordstrom II 1978	Ratte	Carotis comm. beds.	Pento 150 mg/K	vor Verschuß	Wiederherstellung des Stoffwechsels
Steen 1979	Hund	Aortaverschuß für 8/9/10 min.	30 bis 45 mg/K Pentobarbital	vor Verschuß	Metabolismus Neurol. Ausfälle
Oldfield 1982	Hase	Verschuß der Aorta abdominalis über 30 min.	30 mg/K Pentobarbital	30 min. vor Verschuß	Infarktgröße
Crane 1978	Ratte	Radioaktiver Zucker	10 mg/min Pentobarbital in vari- abel Mengen	vor Messung	Metabolismus
Waue 1978	Ratte	Aortaverschuß	50 mg/K - 75 mg/K Pentobarbital	vor Verschuß	Ionenkonstellation im Liquor
Brandston 1979	Baboon	MCA-Verschuß	I. 14 mg/K Pentobarbital 4 mg/Kg/Kg/h II. Methohexital (25-100mg/Kg/h) zusätzlich	75 min. vor Verschuß	Blutfluß, evozierte Potentiale
Shiu 1981	Ratte	Decapitation	60 mg/K Pentobarbital	15 min. vor Decapitation	Fettsäuren
Shiu 1981	Ratte	Decapitation	15/30/60/90/120 mg/K Pentobarbital	15 min. vor Decapitation	Fettsäuren

1.2.2. Beginn der Barbituratgabe nach experimentell erzeugter

Ischämie:

Corkill (1976) verabreichte Pentobarbital in einer Dosierung von 40 mg/kg eine, drei und sechs Stunden nach Verschuß der carotis interna und der cerebri media beiderseits.

90 mg/kg Thiopental gab Nemoto (1977), davon ein Drittel fünf bis 10 Minuten nach Verschuß und die restlichen zwei Drittel 10 bis 65 Minuten nach Verschuß.

1978 gab er 90 mg/kg Thiopental fünf Minuten nach Verschuß. In drei Versuchsgruppen unterteilte Bleyeart (1978) seine Versuchstiere. Eine davon erhielt 90 mg/kg Thiopental fünf, 15 und 30 Minuten nach Ischämie. Die zweite Gruppe 120 mg/kg Thiopental 30 und 60 Minuten nach Verschuß. Die dritte bekam 90 mg/kg 60 Minuten nach Ischämie.

Ebenfalls 90 mg/kg Thiopental, allerdings über die Dauer von einer Stunde, beginnend fünf Minuten nach Verschuß gab Kofke (Kofke 1979).

25 mg/kg/Tag Pentobarbital per infusionem beginnend 30 Minuten nach Verschuß über die Dauer von drei Tagen infundierte Tamura (Tamura 1979).

Simeone (1979) gab 14 mg/kg Pentobarbital 30 Minuten nach Verschuß und weiterführend 7 mg/kg alle zwei Stunden.

Fünf Minuten nach Wiedereinsetzen der Circulation (RR größer 50 torr) bekam Gruppe I 15 mg/kg im Bolus, gefolgt von einer Infusion von 23 mg/kg über 60 Minuten. Gruppe II erhielt 60 mg/kg als Injektion über drei Minuten und dann 30 mg/kg als Infusion über eine Stunde (Snyder 1979).

Bis zur burst suppression im EEG verabreichte Kassell (1979) Thiopental als Bolus.

Selman (1981) versetzte eine Kontrollgruppe in ein 96-stündiges Barbituratcoma. Die anderen Gruppen bekamen Pentobarbital, 30 mg/kg als langsame Loadinginfusion, dann weiter Infusionen mit einer Barbituratdosierung, die zu einem isoelektrischen EEG führt.

1982 gab Selman 30 mg/kg als loading und weiter bis zum isoelektrischen EEG, beginnend entweder 30, 120 oder 240 Minuten nach Verschuß.

Joost (1980) verabreichte 25 mg/kg Thiopental im steady state einer Narkose.

Einen Bolus von 20 mg/kg Thiopental schoß Yonas (1977/78) 15 Minuten nach Embolisation der MCA. Zwei Gruppen gab er dann low dose Thiopental in einer Dosierung von 10 mg/kg über zwei Stunden. Die "high dose" Gruppen erhielten 20 mg/kg über zwei Stunden.

1.3. Ergebnisse tierexperimentell:

Veränderungen der Glykolyse, des Glucoseabbaus, des Aminosäurestoffwechsels, des Energiestoffwechsels, des Fettsäurestoffwechsels und der Liquorelektrolyte unter verschiedenen Barbituraten:

1.3.1. Glykolyse, Glucoseabbau, Citratcyclus, Aminosäurestoffwechsel:

10 Sekunden nach Eintritt der Ischämie kommt es zur Bewußtlosigkeit. Durch den Durchblutungsstop und die stark verminderte Substratzufuhr für den Hirnstoffwechsel kommt es zu einem Verbrauch von Glykogen und Glukose, G-6-P, F-6-P, 3PG, Pyruvat und Zwischenprodukten des Citratzykluses (Nordström 1978, Lowry 1964, Goldberg 1966). Bei Nordström zeigten die Versuchstiere, welche nach einer fünfminütigen Ischämie keine EEG-Reaktion zeigten, gleichsinnige Veränderungen ob mit Barbiturat, oder ohne Barbiturat. Bei einem Vergleich der Versuchstiere mit verbleibender EEG-Aktivität kam es zu einem Abfall des Glykogens, der Glucose, von G-6-P, G-6-P, 4-PG, Pyruvat, Citrat, Ketoglutarat und Oxalacetat, zu einer Zunahme von FDP, DHAP, Alanin und GABA. Bei den mit Barbiturat behandelten Tieren kam es zu einer Zunahme von G-6-P, F-6-P und FDP, zu einer geringeren Verminderung von Glykogen, Glucose und zu einer geringeren Störung im Citratzyklus mit Senkung des Glutaminspiegels, des Aspartats, des Glutamins bei NO_2 -Gabe und alleinigem Abfall von Glutamat bei Barbituratgabe. Eine Erhöhung des cerebralen Glucosemetabolismus nach Barbituratgabe fand auch Nemoto (1977). Eine Erhöhung des Glucosespiegels, bei Senkung von G-6-P, FDP und Erhöhung von F-6-P mit Abfall der Metaboliten des Citratcyclus und für Malat der Schaltstelle zwischen Glykolyse und Citratcyclus. Wegen verminderter Hexokinaseaktivität kommt es zu einem Anstieg von Glucose und einem Abfall von G-6-P (Crane 1978).

Nach der von Sokoloff 1977 beschriebenen Methode mit ^3H und ^{14}C radioaktiv markierten 2 DPG (2= Desoxyglucose) (Myers und Shapiro 1979) wurde unter anderem auch von Crane 1978 ein verminderter Glucosemetabolismus durch Hemmung der Glucosephosphatisomerase und der Glucose-6-Phosphatdehydrogenase aufgezeigt (2-Desoxyglucose $\rightarrow$ Fruktose-6-Phosphat; 2-Desoxyglucose $\rightarrow$ Glucose-6-Phosphat). Die durch Barbiturate bewirkte Hemmung der Phosphorylierung zeigte bei einer Barbituratkonzentration von 90 mcg/g Gewebe einen um 75 % gesenkten Metabolismus. Die Glucosekonzentration im Hirngewebe war auf 3,8 mcmol/g im Vergleich zu Kontrolltieren 2,27 mcmol/g unter einer Barbituratkonzentration von zwischen 80 und 100 mcg erhöht (Crane 1978). Eine Senkung der Glucoseutilisation um 56 % unter niedrigeren Barbituratspiegeln von 50 mcg/g Gewebe, fand Sokoloff 1977. Keine weitere signifikante Änderung der Utilisation zeigte sich bei Barbituratspiegeln unter 45 mcg/g. Nach Macmillan 1972 ist der Rest von 44 % schlimm für die Hirnfunktion, da 40 % der Energie des Hirnstoffwechsels für den ionalen Transport und für den Erhalt der zellulären Integrität gebraucht werden. Ebenfalls erhöhte Spiegel wegen gesenkter Utilisation fanden Steen (1979), Kofke (1979), Nemoto (1977). Hossmann zeigte erhöhte Glucosekonzentrationen 60 Minuten und 180 Minuten nach Ischämiebeginn auf. 30 Minuten nach Ischämie ergibt sich wegen noch möglichen Abbaus eine Senkung der Glucosekonzentration. Nach Hakim (1976) kommt es zu einem vermehrten Glucoseverbrauch für syntethisierende Schritte, als für oxidative Prozesse. Die CMRG (cerebrale Stoffwechselrate für Glukose) steigt nicht im gleichen Verhältnis, wie die CMRO_2 (cerebrale Stoffwechselrate für O_2). Eine Senkung der Glucoseutilisation tritt bereits bei einer Dosierung von 1/5 bis 1/10 der Narkosedosis ein. Bei 10 mg/kg Pentobarbital fand Crane (1978) eine Senkung um 50%, Smith 1974 fand keine Wirkung unter Anästhesie. Unter Ischämie kommt es zu einer Zunahme der Glykolyse, wegen

des verminderten Glucoseangebotes. Krieglstein (1972) fand eine Senkung der Glykolyse unter Inhalationsanästhetika auf Grund einer Hemmung der Hexokinase.

Eine Steigerung von FDP und DHAP unter kompletter Ischämie zeigte Lowry 1964. Dabei kam es zu einem Abfall von 3 PG wegen verminderter Aktivität der Glyceraldehydphosphatdehydrogenase. Erhöhte Spiegel von Glucose, Glucose-6-Phosphat und Fruktose-6-Phosphat fand (Nordström 1978) 30 und 15 Minuten nach Ischämie unter Barbituratgabe. Zusätzlich zeigt sich eine Senkung von FDP, DHAP und der Metabolite des Citronensäurecyclus bei gleichbleibendem Citratspiegel (Jost 1980 und Nordström 1978). Bei Kontrolltieren mit isoelektrischem EEG zeigt sich eine Senkung von Glucose und Glykogen und eine Zunahme von FDP und DHAP. Ebenfalls kommt es zu einer Senkung von Pyruvat (Michenfelder 1973) und Erhöhung des Lactatspiegels, weil die Reaktion $\text{Pyruvat} \rightarrow \text{CO}_2 + \text{H}_2\text{O}$ wegen mangelnden Energieangebotes nicht zustande kommt, sondern Pyruvat zu Lactat abgebaut wird nach der Reaktion $\text{Pyruvat} \rightarrow \text{Lactat}$ (Hoff 1975). Unter Barbituratgabe bleibt die Pyruvatkonzentration gleich und relativ zu den Vergleichsgruppen sogar erhöht (Nordström 1978).

Nimmt man an, daß die Oxidation von Lactat zu Pyruvat einen Teil der postischämischen Substrate verbraucht und die Glykolyse abgenommen hat, so sind Veränderungen wie abgefallene Werte für FDP und erhöhte Werte für F-6-P mit einer Hemmung der Phosphofruktokinase zu vereinbaren (Nordström 1978, Krebs 1957, Brunner 1971, Carlsson 1975 und Chapman 1978) kamen zu einem ähnlichen Ergebnis.

Eine Reduktion der Glykolyse unter Narkosebedingungen führt im Gegensatz zur Ischämie nicht zu einer Reduzierung der Gewebsspiegel an energiereichen Phosphaten (Michenfelder 1973, Chapman 1978, Nilson 1976). Damit bleibt das Energiereservoir erhalten (Jost 1980, Carlsson 1975, Chapman 1978).

Tabelle 3: Änderung des Glukosestoffwechsels und des Citratzyklus unter Barbituraten

Autor	Joost	Nordstrom Teil I						Nordstrom Teil II				Michenfelder 1975				Nemoto 1977	
		NO ₂			Phenobarbital			NO ₂				unbeh.	beh.	unbeh.	beh.	Kontr.	Barb.
		5	15	30	5t	15t	30t	5	15t	30t	15	30	Hypotension	Hypoxämie			
Glyk.	—	↑			↑		(↑)	↑	↑	↑	↑	(↑)					
Gluc.	↑	↑			↑		(↑)	↑	↑	↑	↑	↑				↑	↑
G6P	↑	↑			↑		↑	↑	↑	↑	↑	↑					
F6P	↑	(↑)			∅		↑	↑	↑	↑	↑	↑					
FDP	↑	↑			↑		↑	↑	↑	↑	↑	↑					
DHAP	—	↑	↑	↑	↑		↑	↑	↑	↑	↑	↑					
3- pg	—	↑	↑	↑	↑		↑	↑	↑	↑	↑	↑					
Pyr.	↑	↑			↑		(↑)	↑	↑	↑	(↑)	(↑)	(↑)	↑	↑		
Citr.	↑	↑			↑		↑	(↑)	(↑)	(↑)	(↑)	(↑)					
KGS	↑	↑			↑		↑	↑	↑	↑	↑	↑					
Fum.	—	↑			↑		↑	(↑)	↑	↑	↑	(↑)					
Mal.	↑	↑			↑		↑	↑	↑	↑	↑	↑					
OAA	—	↑			↑		↑	↑	↑	↑	(↑)	∅					

Das i bei Nordstrom 1978 bedeutet isoelektrisches EEG während der Ischämiephase. Unter Barbituraten zeigt sich eine Abnahme des Glykogens. bei Zunahme der Glucose und eine Verminderung der Substrate des Citratcyklus; als Zeichen eines geringer gestörten und weiterbestehenden Stoffwechsels.

Glyk. = Glykogen, Gluc. = Glucose, G6P = Glucose-6-phosphat, f6P = Fructose-6-phosphat, fDP = Fructosedichosphat 3- pg = 3 Phosphoglycerat, Pyr. = Pyruvat, Cit. = Citrat, KGS = Ketonlitharsäure, Fum = Fumurat, Mal. = Malat, OAA = Oxalacetat.

↑ = Erhöhung, ↓ = Erniedrigung, ∅ = keine Veränderung, () = geringere Veränderung

Tabelle 4: Veränderungen des Aminosäurestoffwechsels unter Barbituraten

Autor	Joost (Thiopental 25 mg/kg)	Nordström Teil I						Nordström Teil II					
		NO ₂			Phenobarbital 150 mg/kg			NO ₂			Phenobarb. 150 mg/Kg		
		5	15	30	5i	15i	30i	5	15	30i	15i	30	
Glut.		↑			↓			↓	↓	↓	↓	↓	
Asp.		↑			↑			↑	↑	↑	(↑)	(↑)	
Glum.		↑			↑			↑	↑	↑	↑	↑	
Ala		↑	↑	↑	↑			↑	↑	↑	↑	↑	
GABA		↑	↑	↑	↑			↑	(↑)	↑	↑	↑	
NH ₄		↑	↑	↑	↑			↑	↑	↑	(↑)	(↑)	
DAP	↑												
PEP	↑												

Bei Nordström 1978 nach 5, 15, 30 minütiger Ischämie. Vergleich zwischen 70 % NO₂ Narkose zu Phenobarbital 150 mg/kg. Das i neben den Zeitangaben bedeutet isoelektrisches EEG während der Ischämiephase. Die Veränderungen bei Tieren mit isoelektrischem EEG unter Barbiturat sind ziemlich identisch mit denen unter NO₂ nach 5 minütiger Ischämie. Bei den Tieren mit verbleibender EEG - Aktivität zeigt sich unter Barbiturat eine geringere Störung des Aminosäurestoffwechsels.

↑ = Erhöhung ↓ = Abnahme Ø = keine signifikante Änderung () = geringere Änderung

1.3.2. Energiestoffwechsel:

Nach Michenfelder 1973 wird unter Barbiturat die kritische Grenze, bei der es zum Erliegen der Funktion kommt, später erreicht. Bei den Versuchstieren unter Hypotension bleibt der ATP-Spiegel nahezu gleich, bei erniedrigtem Lactatspiegel. Am Modell der Hypoxämie zeigt sich sehr schnell ein erhöhter ATP-Spiegel.

Unter Ischämie kommt es zu einem Verbrauch der energiereichen Phosphate (Levy 1977, Linggren 1974). Als Gründe führt Nordström (1978) konform mit Hinzen (1977) eine langsame Resynthese und einen verzögerten Transport durch die Blut-Hirnschranke an. Dies zeigt sich in einem Abfall von ATP bei erhöhtem ADP und AMP.

Nordström fand 1978 eine Abnahme von ATP, ADP, und der Summe der energiereichen Phosphate und von PCr bei den Tieren mit isoelektrischen EEG. Bei den Tieren mit EEG-Aktivität 15 und 30 Minuten nach Ischämie blieb PCr erhöht. 1973 fand Michenfelder sowohl unter Hypotension, als auch unter Hypoxämie eine Abnahme von PCr und ATP. Seine Ergebnisse fanden Bestätigung in seinem 1975 durchgeführten Versuch mit verschiedenen hohen Barbituratdosen an diversen Versuchstieren. Nemoto 1977 zeigte einen gleichbleibenden bis erhöhten Spiegel an AMP auf. Verschiedene Spiegel von energiereichen Phosphaten bezogen auf Anwendung zu verschiedenen Zeiten der Ischämie fand Steen 1979. Nach acht Minuten kam es zu einer Erhöhung von ATP und AMP bei abnehmenden Spiegel von PCr. Eine Erhöhung von allen energiereichen Phosphaten war nach neun Minuten gegeben, dagegen 10 Minuten Ischämiedauer führten zu einem Abfall aller energiereicher Phosphate. Eine Abnahme der Summe aller energiereicher Phosphate bei erhöhtem energy charge fand Hossmann (1978). Allerdings muß die Barbituratgabe sofort nach Ischämie erfolgen, sonst zeigt sich keine Wirkung. Kein Wirkung der Barbiturate auf den Energiestoffwechsel konstatiert Steen (1978).

Als Zeichen des erhaltenen Energiestoffwechsels unter Barbituratgabe darf die gezeigte, verminderte Verwirrung der energiereichen Phosphate gelten. Mit gleichbleibenden bis leicht verminderten ATP-Spiegel, bei erhöhtem ADP und AMP. Dabei bleibt der energy charge unverändert. Unter Barbituratgabe kommt es zusätzlich zu einer Anreicherung von ADP und AMP als Zeichen des weiterlaufenden Abbaus von ATP zu ADP und weiter zu AMP. Damit bleibt ein Energiestoffwechsel auch unter ischämischen Bedingungen, allerdings auf niedrigerem Niveau, aufrecht erhalten. Dies wird nicht gefunden bei den Kontrolltieren ohne Barbiturat, z.B. unter NO_2 -Narkose. Hier kommt es zu einem zusätzlichen Verlust von ADP und AMP, besonders bei Tieren mit isoelektrischem EEG (Nordström 1978). Nemoto 1977 fand auch eine Abnahme von AMP. Lactat als Produkt des anäroben Stoffwechsels ist bei Ischämie erhöht. Niedrigere Lactatspiegel fand Nordström (1978). Die abrupteste Abnahme von Lactat fand Hossmann (1973) 180 Minuten nach Ischämie unter Barbiturat. Bei den durchgeführten Versuchen kam es zu einem langsamen tröpfelnden Blutfluß, und dadurch zu einem Minimalumsatz, durch den ein dauernder Lactatspiegel aufrecht erhalten wurde. Im Verhältnis zu den Kontrolltieren war der Lactatspiegel unter Barbiturat signifikant niedriger. Der niedrigere Lactatspiegel ist Ausdruck des reduzierten Stoffwechsels unter Barbituraten, der sich auch in den niedrigen Spiegel der Abbauprodukte der Glykolyse und Citronensäurecyclus zeigt. Der Verlust von ATP nach Ischämie auf Grund des reduzierten Substratangebotes und durch langsame Resynthese (90 Minuten), sowie durch den langsamen Transport durch die Blut-Hirnschranke führt zu einem Rückgang der Zellfunktion und am Ende zum irreversiblen Zellschaden mit Nekrose.

Tabelle 5: Energiestoffwechsel unter Barbiturat

Autor	Nordstrom Teil I (1978)				Nordstrom Teil III (1978)				Michenfelder (1973) Thiopentan				Michenfelder (1975) Pentobarbital				Nemoto (1977) Barbit.		Steen (1979) Penton. 30-45mg/kg i/iop. 90mg/kg i/iop. 90 mg/kg		Nemoto (1977) Kofke (1977) i/iop. 90mg/kg i/iop. 90 mg/kg		Hossmann Thiopental 70 mg/kg 30 min 60 min 120 min	
	NO ₂		Phendur.		NO ₂		Pheno		unbeh. beh.		unbeh. beh.		unbeh. beh.		unbeh. beh.		Kontl. Barbit.		9min. 9min. 10min.		i/iop. 90mg/kg i/iop. 90 mg/kg		30 min 60 min 120 min	
Pcr	5 15 30 51	15 30 51	5 15 30 51	15 30 51	5 15 30 51	15 30 51	15 30 51	15 30 51	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑								
f Kreat.	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—								
z Kreat.	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—								
ATP	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑								
ADP	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑								
AKP	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑								
S AD	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑								
E.C.	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—								
E.C. Lac.	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑								
Lac.	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑								
Lac/Pyr.	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—								

↑ = Zunahme ↓ = Abnahme () = nicht signifikante Änderungen ∅ = keine Änderung
 i = bei Nordstrom bedeutet Änderungen bei Versuchstieren mit isoelektrischem EEG.
 Es zeigt sich unter Barbiturat eine geringere Abnahme von ADP und eine höhere Konzentration von ADP und AMP als unter Narkose
 Pcr = Phosphorkreatinin A AD = Summe der energiereichen Phosphate E.C. = energy charge
 Lac/Pyr. = Verhältnis von Lactat zu Pyruvat

1.3.3. Fettsäuren:

Durch Abbau entstehende Radikale der freien Fettsäuren können zu irreversiblen Zellschaden führen (Shiu 1981, Nemoto 1977). Durch eine Barbituratgabe von 60 mg/kg Pentobarbital werden die Fettsäuren in toto in der Norm gehalten (Shiu 1981). Ohne Barbiturat kommt es zu einer Erhöhung der Arachidonsäure auf das 6-fache nach 60 Minuten Ischämie. Unter Dosen von 30 bis 60 mg/kg Pentobarbital zu einer 2-fachen Verminderung. Stearin findet man nach Ischämie 4-fach erhöht. Nemoto 1977 fand 16-minütiger Ischämie Palmitat auf das Fünffache, Stearin auf das Zweifache und Oleat dreifach erhöht. Thiopental sechs und 15 Minuten nach Ischämie verabreicht führte zu einer Senkung aller erhöhter Fettsäurespiegel. Der Wirkungsmechanismus der Barbiturate besteht in einer Anpassung der Fettsäureproduktion, einer Hemmung der Fettsäureutilisation durch Enzymhemmung, die zu einer erhöhten Menge von sauren Stoffwechselprodukten führt. Zusätzlich kommt es zu einer Bindung der so deletär wirkenden freien Radikale.

1.3.4. Elektrolyte:

Nach totaler cerebraler Ischämie kommt es zu einer Erhöhung des Kaliums im Liquor (Wade 1978, Branston 1979, siehe auch Wade 1974 und 1975). Das extrazelluläre Kalium fiel von 4,7 mMol auf 3,8 mMol unter Barbituratgabe, während unter anderen Anästhesietechniken es zu einer geringeren Abnahme kam (Branston 1979). Wade 1978 fand zwei Minuten nach Ischämie unter Thiopental eine Erniedrigung des Kaliumspiegels um 13, mMol. Für die Aufrechterhaltung der intra/extrazellulären Ionenkonzentration ist die Na-Pumpe verantwortlich. Bei Verlust der energiereichen Phosphate unter Ischämie kommt es zu einem Ausfall der Na-Pumpe und damit zu einer Verschiebung des ionalen Gleichgewichtes mit erhöhtem extrazellulären Kalium. Auch im normal perfundierten Gehirn kommt es durch die Applikation von Barbiturat zu einer prompten Abnahme des extrazellulären Kaliums. Der Kaliumwert nahm im Liquor stärker ab, als im Plasma, so daß eine Ursache dafür in der Wirkung der Barbiturate auf den cerebralen Metabolismus zu suchen ist (Branston 1979). Nach Astrup 1977 führt eine reduzierte $CMRO_2$ (cerebral metabolic rate of O_2) zu einer verlangsamten terminalen Membrandepolarisation (K steigt extrazellulär an). Hypothermie und Barbiturat in anästhetischen Dosen zeigt nicht sehr unterschiedliche Änderungen der ionalen Zusammensetzung der Extrazellulärflüßigkeit (Bering 1974). Das erhöhte extrazelluläre Kalium kann als Indikator für die Schwere des Gehirnschadens dienen.

Tabelle 7: Änderung der Liquelektrolyte unter Pentobarbital

Autor	Wade (1978)		Branston (1979)		
	N ₂ O/O ₂	Pentobarbital 50-75 mg/kg	Halothan	Gruppe I Pentobarbital 14 mg/kg	Gruppe II Pentobarbital 4 mg/kg/Std. Gruppe III Metotrexital 25- 100 mg/kg
Kalium	↑	(↑)	↑	↓	↓↓↓
Natrium	↓	↓	↓	—	—
Chlorid	↑	↑	↑	—	—

Deutlichste Abnahme des Kalium unter Metotrexital, aber auch unter Pentobarbital zeichnet sich eine wenn auch geringe Abnahme ab (Branston).

Bei Wade (78) verhindert die Barbituratgabe nur die Erhöhung des Liquelektrolyts.

↑ = Zunahme ↓ = Abnahme () = keine signifikante Änderung

1.3.5. Veränderungen der pathophysiologischen Parameter wie CBF (cerebraler Blutfluß), rCBF (regionaler cerebraler Blutfluß), CVR (cerebraler Gefäßwiderstand), CMRO₂ (cerebrale Stoffwechselrate für O₂), EP (evozierte Potentiale), EEG (Elektroencephalographie):

Die dämpfende Wirkung der Barbiturate auf den Metabolismus, wie Glykolyse, Coricyclus, Citronensäurecyklus, Aminosäurepool, Fettsäureradikale und Elektrolyte wurde von vielen Autoren beschrieben (Nordström 1978, Nemoto 1977 und 1978, Shiu 1981, Michenfelder 1973, Kofke 1979, Branston 1979, Wade 1978).

Mit den physiologischen Veränderungen, unter anderem mit der Wirkung auf den cerebralen Blutfluß (CBF), den regionalen cerebralen Blutfluß (rCBF), den cerebralen Gefäßwiderstand (CVR) und mit den neurophysiologischen Parametern, wie evozierte Potentiale und EEG-Veränderungen befaßten sich mehrere Autoren (Pichlmayr 1967, Nemoto 1977, Kofke 1979, Snyder 1975, Laurent 1982, Branston 1979, Wade 1978, Nemoto 1978, Simeone 1979, Kasell 1981 usw.).

Eine Senkung des cerebralen Blutflusses und dazu parallel eine Abnahme des cerebralen Stoffwechsels fand Pichlmayr (1971). Zu ähnlichen Ergebnissen kamen Bernsmeier (1965) und Pierce (1962). Pichlmayr untersuchte die Veränderung von CBF und CVR (cerebraler Gefäßwiderstand) in Abhängigkeit von der Narkosetiefe. Dazu legte er zwei Versuchsreihen mit Hunden an, von denen eine öfters eine Dosis von 6,25 mg/kg Thiopental bekam, die andere eine Steigerung der Dosis um jeweils 6,25 mg/kg. Bereits unter der zweiten Injektion von 6,25 mg/kg kam es zu einem Absinken des CBF auf 28 % und zu einem Anstieg des CVR.

Weitere Gaben führten zu einer Senkung des cerebralen Blutflusses auf 33 % bis 47 %. Der CVR änderte sich dabei kaum. In der zweiten Untersuchungsreihe zeigte sich nach Injektion der Dosis von 12,5 mg/kg eine Senkung des erebralen Blutflusses auf

31 % bei erhöhtem Gefäßwiderstand. Unter einer weiteren Steigerung der Dosierung auf 18,75 mg/kg und 25 mg/kg pro Injektion kam es zu einer Reduktion des CBF um 66 % bis 67 % des Ausgangswertes. Bei einer Dosismenge von 43 mg/kg verminderte sich der cerebrale Blutfluß um weniger als 50 %, der systemische Blutdruck (MAP = mean arterial pressure = arterieller Mitteldruck) fiel unter dieser Dosierung steil ab. Zusätzlich zeigte sich eine Zu- und Abnahme des cerebralen Gefäßwiderstandes. Diese Senkung des CBF führt Pichlmayr auf einen reduzierten cerebralen Stoffwechsel zurück. Durch den gesenkten Stoffwechselumsatz kommt es zu einem verminderten p_{CO_2} , der wiederum zu einer Zunahme des Gefäßwiderstandes im Rahmen der cerebralen Autoregulation führt (Smith 1969, Wollmann 1964). Diese Aussage bestätigt Pichlmayr (1967 und 1969). Nach Harper (1965) kommt es bei Blutdruckwerten unter 75 mmHg zu einem Verlust der Autoregulation. Dies bewies Christensen (1965) für gasförmige Anästhetika. Bei Arteriosklerotikern ist nach Goldstein (1965) keine Autoregulation mehr vorhanden. Bei dieser Patientengruppe kommt es zum postoperativen Kreislaufversagen, während der Operation ist der Blutdruck meistens in der Norm. Durch die Barbituratgabe kommt es zu einer Senkung des cerebralen Stoffwechsels. Wegen der bestehenden Arteriosklerose bleibt der cerebrale Gefäßwiderstand unbeeinflusst und es kommt zu keinem Absinken des CBF. Eine kurzzeitige Erhöhung des CBF am Anfang der Barbituratgabe fand Nemoto (1977). Im weiteren Verlauf kommt es dann zu einer stärkeren Verminderung des cerebralen Blutflusses unter Barbiturat. Auch der regionale Blutfluß (rCBF) wird durch die Therapie reduziert, nachdem anfangs bei Barbiturattherapie geringere Unterschiede der regionalen Verteilung des cerebralen Blutflusses bestanden. Bei Untersuchungen sechs Minuten nach Ischämie fand Kofke (1979) anfänglich eine Zunahme des cerebralen Blutflusses auf 133 ml/100 g/Minute unter weiterer Therapie dann einen Abfall auf 47 ml/100g/Minute (Kofke 1979). Der regionale cerebrale Blutfluß fiel zuerst geringgradig ab, dann kam es zu einem beinahe

identischen Anstieg von CBF und rCBF. Zum Schluß zeigte sich dann ein Abfall um die Hälfte. Einen anfänglichen Abfall des regionalen cerebralen Blutflusses unter Barbiturat fanden auch Hossmann (1973) und Snyder (1975). Bei Kontrolltieren ohne Barbiturat kam es zu einem Abfall des cerebralen Blutflusses und zu einem Anstieg des regionalen cerebralen Blutflusses. Es zeigte sich eine sogenannte Balance des Blutflusses mit Zunahme der kortikalen Durchblutung und beinahe unveränderten Blutfluß in den tiefen Regionen (Kofke 1979, Hossmann 1973, Snyder 1975).

Pentobarbital verringert den cerebralen Blutfluß (49 %) mit minimalen Änderungen des kortikalen Blutflusses. (Laurent 1982). Laurent (1982) maß die cerebrale Durchblutung mit Hilfe von radioaktiv markierten Substanzen, wie gamma Xe und beta Kr. Eine Stunden nach Ischämie zeigten sich noch keine groben Unterschiede in der prozentualen Verteilung. Die kortikale Durchblutung hatte sich in dieser Zeit unter Barbituraten nicht signifikant geändert. Eine 41 % Reduktion zeigte sich bei den schnell perfundierten Arealen (Xenon). Die prozentuale Verteilung in die Gebiete mit langsamen Fluß nahm unter Barbiturat zu. Der mit Betapartikeln gemessene Blutfluß in den oberflächlichen Rindenbereichen war mit und ohne Barbiturat nur minimal verändert. Es zeigte sich eine Verlagerung des Blutvolumens in die langsameren Areale (Harp 1975).

60 % des Blutflusses gelangte in die Kompartimente mit langsamerer Durchblutung, 26 % in die schnell angefluteten Areale. Dies führt zu einer Verbesserung der Durchblutung in der tiefen weißen Substanz (Heiss 1976). Durch die Senkung des Metabolismus durch Barbiturate in den stärker durchbluteten Arealen mit höherem Stoffwechselumsatz kommt es dort zu einer geringeren Durchblutung mit verhältnismäßig größerem CBF in den langsameren Arealen, welche von der Barbituratwirkung nicht so stark tangiert werden.

Auch Kofke (1979) führt die geringere Ödembildung unter Barbituraten auf eine Verteilung des CBF in verschiedene Komparti-

mente zurück. Zu ähnlichen Ergebnissen gelangte Bleayert (1978). Er führt den Abfall der cerebralen Blutflusses auf "shiffting" und auf den Baylissefekt auf die Gefäße zurück. Eine direkte Gefäßwinkung auf den cerebralen Gefäßwiderstand fanden weder Bleyeart (1979), noch Laurent (1982). Eine Senkung des cerebralen Gefäßwiderstandes bei mit Barbiturat behandelten Tieren fand Kofke (1979). Nach Kassell (1980 und 1981), Lawner (1979) kommt es unter Barbituratgabe zu einer Gefäßkonstriktion und damit zu einer Reduktion des cerebralen Blutflusses. Die unter Barbiturattherapie erniedrigte $CMRO_2$ (cerebral metabolic rate of oxygen) auf 40%, bei Kontrolltieren 200 % und die geringeren Änderungen der $CMRO_2$, als Zeichen einer stabileren Oxygenierung, sprechen für den gesenkten Stoffwechsel als Ursache des erniedrigten CBF, oder für eher konstriktive Wirkung auf die cerebralen Gefäße. Branston (1979) fand eine Abnahme des cerebralen Blutflusses nur in Regionen in denen ein Flow nicht unter 25 ml/mg/Minute bestand. Bei einem Flow unter 20 ml/mg/Minute fand er einen Anstieg des CBF. Eine Homogenisierung des cerebralen Blutflusses durch Barbiturate, wobei höhere Flows stärker erniedrigt wurden, beschrieb Levine (1966). Nach Simeone (1979) kommt es zu einer Umverteilung des cerebralen Blutvolumens in die ischämischen Regionen. In den Regionen wo der cerebrale Blutfluß zu keiner EEG-Aktivität mehr führt, kommt es unter Barbituraten zu einer Zunahme des CBF. Der in gut durchbluteten Gebieten durch Vasokonstriktion daraufhin erniedrigte CBF führt zu der erwähnten besseren Durchblutung der ischämischen Bezirke. Durch diesen "inverse steal" kommt es zu einer Verkleinerung der ischämischen Region mit EEG-Verlust, aber ohne Zellschaden. Pierce (1962) und Michenfelder (1976) fanden eine Abnahme des cerebralen Blutflusses, prozentual zur Reduktion der $CMRO_2$. Sie fanden eine Abnahme der cerebralen Durchblutung, bis ein isoelektrisches EEG auftrat. Bei Versuchsreihen mit gestörtem EEG, kam es zu keiner Abnahme des CBF. Eine Erniedrigung der cerebralen Durchblutung

unter Barbituraten fand auch Nemoto (1978). Als Ergebnis seiner Versuche zeigte sich unter Barbituratgabe eine Erniedrigung des CBF, des ICP (intracraniell pressure). Der CPP (cerebral perfusion pressure) war höher unter Barbituraten, bei Halothannarkose niedriger bei erhöhtem CBF und ICP. Bei unbehandelten Kontrolltieren fand Simeone (1979) eine Senkung des rCBF (regional cerebral bloodflow) auf 41 %. Bei erhöhter $AVDO_2$ fand sich eine Erniedrigung der $rCMRO_2$ auf 30 %. Unter Barbituraten fiel der regionale cerebrale Blutfluß auf 20 % bei erniedrigte $CMRO_2$ von 16 %. Eine Hypothermie von 26 Grad Celsius führt zu einer Abnahme des rCBF auf 24,9 % und der $CMRO_2$ auf 21,5 %.

Eine Erniedrigung der $CMRO_2$ fand Michenfelder (1976) bei einem Serumlevel von 1,7 bis 4,5 mg/dl unabhängig von der Lokalisation des Gefäßverschlusses. Bei isoelektrischem EEG führte eine weitere Dosiserhöhung zu keiner weiteren Abnahme der CBF (Michenfelder 1974). Keine signifikanten Unterschiede bei rCBF, $AVDO_2$ und $rCMRO_2$ zwischen Barbiturat und Hypothermie fand Simeone (1979). Dagegen kam es unter Barbituraten zu einer Erhöhung des CVR in den gesunden Arealen und zur besseren Durchblutung der ischämischen Gebiete im Sinne eines reverse steal (Simeone 1979). Michenfelder (1977) fand eine Blutflußstabilisierung bei minimalen Flowveränderungen unter Barbituraten. Kassell (1981) gab Thiopental in Dosierungen bis zur EEG-Suppression, dabei fand er maximale Gefäßkonstriktionen ohne Erniedrigung des cardialen Index. Er untersuchte die Veränderungen von CBF und CVR bei Barbituratgabe unter verschiedenen CO_2 -Partialdrücken. Bei einem pCO_2 zwischen 20 und 30 torr änderten sich CBF und CVR nicht signifikant. Bei Hyperventilation und erniedrigten CO_2 Partialdrücken kam es zu einer signifikanten Abnahme des CBF von 140 ml/100 mg auf 32 ml/100 mg bei 20 torr (Hoff 1977, Langfitt 1966). Zu gleichsinnigen Veränderungen des cerebralen Blutflusses (CBF-Abnahme und CVR-Zunahme) kommt es bei einem pCO_2 von 40 torr unter Barbiturat wie bei einem pCO_2 (Hypokapnie) von 20 torr ohne Barbiturat.

Veränderungen von 15 % des CBF und 30 % der CVR zeigten sich bei $p\text{CO}_2$ Werten zwischen 40 und 20 torr.

Dies zeigt, daß eine Hypokapnie von weniger als 30 torr alleine die Vasokonstriktion nicht verbessern kann. Unter allen $p\text{CO}_2$ -Drucken fand sich unter Barbiturat eine Erniedrigung der CMRO_2 . Deshalb soll während einer Therapie mit Barbituraten der $p\text{aCO}_2$ auf ca. 30 torr gehalten werden. Shinozuka (1981) untersuchte an Ratten die $p\text{O}_2$ abhängigen Veränderungen des cerebralen Blutflusses. Zwischen $p\text{O}_2$ -Werten von 300 bis 200 torr bleiben die Parameter unverändert. Mit der Reduktion des $p\text{O}_2$ kam es zu einer linearen Zunahme des CBF. Bei einem $p\text{O}_2$ von 100 torr betrug der cerebrale Blutfluß bei Kontrolltieren 140 % des Kontrollwertes, unter Barbiturat kam es zu einem Anstieg von nur 14 %. Die H^+ -Ionenkonzentration fiel beim Übergang von Hyperoxie zu Normoxie auf 80 % des Kontrollwertes. Bei $p\text{O}_2$ Werten unter 100 torr begann die H^+ -Ionenkonzentration zu steigen.

Der CBF betrug 190 %, H^+ 120 % bei einem $p\text{O}_2$ von 30 torr. Diese Daten zeigen, daß unter Normoxie und Barbituratanästhesie die cerebrale Gewebkonzentration an H^+ keine große Wirkung auf den Gefäßtonus und die cerebrale Durchblutung hat.

Steen (1979) fand keine signifikanten Unterschiede zwischen Hunden mit und ohne Therapie mit Pentobarbital 48 Stunden nach Ischämie. Nach acht Minuten Ischämie kam es unter Barbiturat zu einem leichten Abfall von CBF. Bei neun und 10-minütiger Ischämie sogar zu einem leichten Anstieg des CBF im Verhältnis zu den Kontrolltieren. Die CMRO_2 war bei allen Ischämiezeiten leicht erniedrigt unter Barbiturat, der ICP nur nach achtminütiger Ischämie, nach 10 Minuten kam es zu einem relativen Ansteigen des ICP.

1.3.6. Veränderungen des neurologischen Defizits, der Infarktgröße, der Ödemausbreitung und des intracraniellen Druckes:

Selman (1981) untersuchte am Modell des MCA-Verschlusses die Schutzwirkung von 30 mg/kg Pentobarbital 30 Minuten nach Ischämie. Diese Dosierung führte zu einem isoelektrischen EEG mit Amplituden kleiner 2 mV. Selman unterteilte in vier Gruppen, zwei Gruppen mit permanentem Verschuß mit/ohne Barbiturat, zwei Gruppen sechs Stunden Verschuß und zusätzlich eine Gruppe unter 96 Stunden Barbituratkoma. Bei den Tieren mit permanentem Verschuß zeigte sich bei den mit Barbiturat therapierten eine ICP-Erhöhung, auf teilweise 150 mmHg, bei den Kontrolltieren eine Erhöhung auf 25 mmHg. Eine umgekehrte Konstellation fand sich bei den Tieren unter 6-stündigem Verschuß, hier zeigte die Barbituratgruppe leicht erhöhte ICP-Werte, die Kontrollgruppe dagegen Werte bis teilweise 150 mmHg.

Tabelle 9

Verhalten des ICP (intracranialer Druck) mit und ohne Barbiturat (Pentobarbital 30 mg/kg) bis zum Erreichen der isoelektrischen Linie im EEG bei permanentem und 6-stündigem MCA-Verschluß

Ohne Barbiturat		mit Barbiturat	
permanent	6 Stunden	permanent	6 Stunden
13 mm Hg (I)	90 mm Hg (III)	100 mm Hg (II)	36 mm Hg (IV)

(ICP-Werte, Mittelwerte aus den Werten aller Tiere jeder Gruppe) Selman 1981

Gruppe I: Permanenter Verschluß, ohne Barbiturat

Gruppe II: Permanenter Verschluß, mit Barbiturat

Gruppe III: 6-stündiger Verschluß, ohne Barbiturat

Gruppe IV: 6-stündiger Verschluß, mit Barbiturat

Das neurologische Defizit wurde mit einer 100-Punkte-Skala gemessen (Spetzler 1980). Dabei drückte ein niedriger Punktestand ein schlechtes Ergebnis aus.

Auch die pathologischen Untersuchungsergebnisse wurden in einer Skala nach dem 100-Punkte-System ausgedrückt, je niedriger die Punktezahl, desto schlimmer die pathologischen Veränderungen. Bei den Tieren mit permanentem Verschuß und ohne Barbiturat (I) zeigten sich neurologische Ausfälle mit Hemiparese, Facialisparese und Hemianopsie. Dies entspricht einem Wert von 45, die pathologischen Veränderungen mit Basalganglien und Cortexbefall betrugen 44. In Gruppe 2 bei permanentem Verschuß unter Barbiturat kam es zu einem Hirnödem und zu einem massiven Infarkt. Dies drückt sich auch in den Werten von 0 in der Skala aus. In Gruppen mit 6-stündigem Verschuß zeigte sich ohne Barbiturat ein neurologischer Wert von 18 mit schweren Hemiparesen und einem pathologischen von 14. Unter Barbiturat neurologisch 90 und pathologisch 92. Einen schweren Schaden gerade bei reversibler Ischämie fanden auch Little (1974 und 1975). Bei der Kontrollgruppe unter 96 Stunden Barbituratkoma zeigten sich 100%-ige neurologische und pathologische Werte. Es zeigten sich schlechtere Werte bei sechs Stunden Verschuß, wie Dujovny (1976) und Diaz (1979) nach Embolektomien und 5-stündiger Ischämie fanden. Den größten Schaden bringt die Reperfusion bei unbehandelten Tieren (Michenfelder 1976, Moseley 1975).

Tabelle 10

Neurologische Ergebnisse unter Pentobarbital verabreicht
30 Minuten post Ischämie. Dosis 30 mg/kg
MCA-Verschuß permanent /6 Stunden.

ohne Barbiturat		mit Barbiturat	
permanent	6 Std.	permanent	6 Std.
45	18	0	90

Werte entsprechen dem Mittelwert der jeweiligen Gruppe.
(100 entspricht optimalem Ergebnis)

Bei permanenter und im Vergleich 6-stündiger Ischämie mit
und ohne Barbiturat (Pentobarbital 30 mg/kg)

Selman 1981

Tabelle 11

Pathologische Ergebnisse 30 Minuten nach Ischämie bei MCA-
Verschuß permanent 6 Studen.

ohne Barbiturat		mit Barbiturat	
permanent	6 Std.	permanent	6 Std.
44	14	0	92

(100 entspricht optimalem Ergebnis)

Histologisch pathologische Veränderungen nach permanenter
und 6-stündiger Ischämie mit und ohne Barbiturat (Pento-
barbital 30 mg/kg) eingeteilt nach 100 Pkt. Score. Beste
Ergebnisse nach 6 Stunden Ischämie mit Barbiturat.

Selman 1981

1982 untersuchte wiederum Selman die Wirkung der Gabe von 30 mg/kg (loading) Pentobarbital auf neurologische und pathologische Ausfälle, diesmal bei einem Therapietiming von 30 Minuten, 120 Minuten und 240 Minuten nach sechs Stunden Ischämiedauer. Zusätzlich noch eine Kontrollgruppe ohne Therapie. Lediglich in der Gruppe nach 30 Minuten zeigte sich ein ICP-Wert von durchschnittlich 13 mmHg. Nach 120 Minuten eingeleiteter Therapie bestand ein ICP von 44 mmHg. Ein ICP-Wert von 128 mmHg im Durchschnitt trat auf, wenn die Therapie vier Stunden nach Ischämie begonnen wurde.

Die neurologischen und histopathologischen Veränderungen zeigten dem erhöhten Hirndruck entsprechend hohe Werte. Schlechtere Werte, als bei den Kontrolltieren (neurologisch 18 und pathologisch 14) fand Selman (1982) wenn Barbiturat erst vier Stunden nach MCA-Verschluß gegeben wurde (neurologisch 7 und pathologisch 8). Die besten Werte fanden sich nach 30 Minuten (neurologisch 88 und pathologisch 88). Auch nach zwei Stunden zeigten sich noch gute Werte. Nach Corkill (1976) besteht kein Schutz, wenn Barbiturat (40 mg/kg) später als 60 Minuten nach Ischämie gegeben wird. Eine bessere Wirkung bei höheren Dosen postulierte auch Hoff (1975). Die beste Wirkung zeigt sich bei einer Barbituratgabe über die Zeit des Ödems hinaus (O'Brien 1974). Die bezeichnet Smith (1977) als therapeutisches Fenster. Bei einem Therapiebeginn vier Stunden nach Verschluß kommt es zu einem weiteren Zellschaden wegen schlechter Clearance der Stoffwechselprodukte, da es nach zwei Stunden zu einem Zusammenbruch der Mikrozirkulation kommt und damit zu einer CBF-abhängigen Verteilung des Barbiturats (Crowell 1972).

Tabelle 12

Neurologische Ergebnisse bei MCA-Verschluß 6-stündig unter 30 mg/kg Pentobarbital Applikation 30/ 120/ 240 Minuten nach Ischämie.

ohne Barbiturat	mit Barbiturat		
	30 min.	120 min.	240 min.
18	88	40	7

(100 entspricht optimalem Ergebnis)

Werte sind Mittelwerte aus der jeweiligen Gruppe.

Vergleiche der neurologischen Ausfälle mit Barbiturat 30, 120, 240 Minuten nach 6-stündiger Ischämie gegeben. Beste Ergebnisse bei Gabe 30 Minuten nach Ischämie.

Selman 1982

Tabelle 13

Pathologische Ergebnisse bei 6-stündigem MCA-Verschluß unter Pentobarbital (30 mg/kg)

ohne Barbiturat	mit Barbiturat		
	30 min.	120 min.	240 min.
14	88	50	8

Werte entsprechen dem Mittelwert aus der jeweiligen Gruppe.

Beste Ergebnisse bei Barbituratgabe (Pentobarbital 30 mg/kg)

30 Minuten nach Ischämie. Bei Gabe 4-stündig nach Ischämie schlechtere Ergebnisse als in der Kontrollgruppe.

Selman 1982

(100 $\hat{=}$ geringsten pathologischen Schäden)

Am Modell der globalen cerebralen Ischämie über 16 Minuten untersuchte Nemoto (1978) die Wirkung von 90 mg/kg Thiopental beginnend fünf Minuten nach Ischämie. Zur Beurteilung des neurologischen Status benutzte Nemoto ein 500-Punkte-System.

I.	Bewußtseinsgrad	- 100 Punkte	(20%)
II.	Hirnnerven	- 100 Punkte	(20%)
III.	Motorische Funktion	- 200 Punkte	(40%)
IV.	Atmung	- 100 Punkte	(20%)
Total		- 500 Punkte	(100%)

Maximales neurologisches Defizit = 100%

Tiere ohne Barbiturat blieben über 24 Stunden bewußtlos und das ND (neurologisches Defizit) änderte sich von 70% auf 60% bis 50% nach sieben Tagen. Sie konnten nicht selber fressen und reagierten nicht auf Schmerzreize. Die therapierten Tiere zeigten gute Erholung. Innerhalb der ersten 10 Stunden war das ND 95%, damit höher als bei Kontrolle und war am fünften Tag 0%. Die Einteilung der neurohistologischen Schädigung (Infarktgröße, ischämische neuronale Veränderungen, Ödemausdehnung) zeigt unter Barbituratgabe niedrigere Werte. Der ICP bei den therapierten Tieren lag innerhalb der ersten drei Tage wesentlich niedriger. Im Gebiet der Medulla oblongata zeigten sich keine Veränderungen unter Barbiturat. An den kortikalen Regionen zeigte sich eine starke Differenz. Den geringsten Unterschied fand Nemoto im Bereich der Purkinje Zelle.

Neurohistopathologische Veränderungen:

Tabelle 14

	Cortex	Hippocampus	N. caudatus	Putamen	Gl. Pall.	Thal.	Mittelhirn	Pons	Medulla	Cerebellum	Purkinje Zellen
Barbiturat	4	9	4	4	11	9	9	9	0	4	13
Ø	13	17		13	17	13	18	12	13	10	18

16 Punkte und darüber entsprechen einer maximalen Schädigung. Es zeigen sich unter Barbituraten (90 mg/kg Thiopental) in allen untersuchten Gehirnschnitten geringere Schädigungsgrade.

Nach Nemoto 1978

Am selben Ischämiemodell, wie Nemoto (1978) untersuchte Bleyaert (1978) das Neurologische Defizit und die histopathologischen Veränderungen, unter 90 mg/kg Thiopental fünf Minuten, 15 Minuten, 30 Minuten und 60 Minuten nach Ischämie und 120 mg/kg Thiopental 30 Minuten und 60 Minuten nach Ischämie.

Seine Ergebnisse maß er mit dem selben 500 Punktesystem wie Nemoto (1978). Bei den Kontrolltieren bestand sechs Stunden nach Ischämie ein ND von 70%, nach 36 Stunden von 49%. Alle unbehandelten Tiere blieben im vegetativen Status, d.h. sie konnten nur ihren unbewußten Körperfunktionen nachkommen. Unter der Gabe von 90 mg/kg Thiopental kam es am Anfang zu einem im Vergleich höheren ND von 88% nach sechs Stunden. Zwischen 18 und 48 Stunden nach Ischämie zu einer Abnahme auf 12%, nach 144 Stunden zu 0% ND.

In einer Zeit zwischen 18 und 48 Stunden kam es unter 90 mg/kg 15 Minuten nach Ischämie zu einer Reduktion auf 39% und schließlich zwischen 38 und 66 Stunden auf 18% ND. Unter 90 mg/kg 30 Minuten und 60 Minuten nach Ischämie verabreicht kam es zu einem ND von 25% und 22%.

Ein ND von anfangs 86% bestand nach 120 mg/kg Thiopental 30 Minuten nach Ischämie, nach 24 Stunden bestand ein ND von 44%.

Wurde die Dosis von 120 mg/kg 60 Minuten nach Ischämie gegeben kam es zu einem ND von 7% 168 Stunden nach Gabe.

Das histopathologische Defizit war bei den Kontrolltieren vierfach höher, als unter Thiopental 90 mg/kg fünf Minuten nach Ischämie. Das HD verlief parallel mit den Veränderungen des ND. Unter 90 mg/kg 15 Minuten, 30 Minuten und 60 Minuten nach Ischämie zeigt sich eine Zunahme des histopathologischen Defizits. Ein guter Erfolg zeigte sich unter 90 mg/kg fünf Minuten und 15 Minuten nach Ischämie und bei 120 mg/kg 60 Minuten nach Ischämie. 120 mg/kg in der hyperämischen Phase angewandt (30 Minuten nach Ischämie) erschwert die Heilung. Hoff (1975) fand eine Abnahme der Infarktgröße unter höheren Dosen. Smith (1974) beschrieb eine Abnahme auf 10% unter einer Dosis von 40 mg/kg. Ein Loading mit 14 mg/kg unter Infusionen bis Serumspiegel von 3,5 mcg/ml

führten bei Michenfelder (1978) zu einer Abnahme des histopathologischen Schadens.

Michenfelder (1975) untersuchte mit dem Modell der regionalen Ischämie. An seinen chronischen Studien wurden das neurologische Defizit und die Infarktgröße 48 Stunden nach einem zweistündigen Verschuß (Katzen und Hunde) und am permanenten Verschuß (Affe) untersucht. Eine Infarktrate von durchschnittlich 5,6 % unter Pentobarbital 40 mg/kg und von 9,6% unter Halothan 1% fand er bei Hunden nach permanentem Verschuß. Drei von fünf Hunden zeigten kein Funktionsdefizit unter Barbiturat. 5,3% betrug die Infarktgröße bei Katzen mit 70 mg/kg Barbiturat.

Tabelle 15

Neurologisches Defizit in Prozent unter 90 mg/kg Thiopental
gegeben 5, 15, 30, 60 Minuten nach Ischämie und Thiopental
120 mg/kg gegeben 30, 60 Minuten nach Ischämie

Kontrolle	Barbiturat (Thiopental)					
	90 mg/kg				120 mg/kg	
	5 min.	15 min.	30 min.	60 min.	30 min.	60 min.
6 Stunden 70 %	88 %	-	-	-	-	-
24 Stunden					50 %	
36 Stunden 49 %	-	-	-	-	-	-
18-48 Stunden	12 %	29 %	25 %	22 %	44 %	
144 Stunden	0 %	-	-	-	-	-

Neurologische Ausfälle in Prozent unter Gabe von 90 mg/kg und 120 mg/kg Thiopental. Die Dosis wurde bei 90 mg/kg 5, 15, 30, 60 Minuten nach Ischämie gegeben. Bei 120 mg/kg 30, 60 Minuten nach Ischämie gegeben. Beste Ergebnisse bei Messungen 18-48 Std. nach Ischämie, bei 90 mg/kg 5 Minuten nach Ischämie bei 120 mg/kg 60 Minuten nach Ischämie gegeben.

100 % totales Defizit

Bleyaert 1978

Tabelle 16

Histopathologisches Defizit unter Thiopental 90 mg/kg appliziert 5, 15, 30, 60 Minuten nach Ischämie und Thiopental 120 mg/kg appliziert 30, 60 Minuten nach Ischämie.

Kontrolle	Barbiturat (Thiopental)					
142	90 mg/kg				120 mg/kg	
	5 min.	15 min.	30 min.	60 min.	30 min.	60 min.
	0,30	0,45	0,48	0,45	0,80	0,38

Maximaler Wert 1,092

Histopathologische Veränderungen unter 90 mg/kg gegeben 5, 15, 30, 60 Minuten nach Ischämie und 120 mg/kg gegeben 30, 60 Minuten nach Ischämie. Beste Ergebnisse unter 90 mg/kg bei Gabe nach 5 Minuten und bei 120 mg/kg nach 60 Minuten nach Ischämie.

Bleyaert 1978

Im Vergleich 6,3% in Halothannarkose. Am deutlichsten zeigte sich der Unterschied an Primaten. Affen, die 40 mg/kg Barbiturat bekamen wiesen eine Infarktrate von 6% im Vergleich zu 17% bei Halothan auf.

Die zweistündige Ischämie durch Verschuß der MCA wurde von 50% der Tiere unter Barbituratanästhesie verhältnismäßig gut toleriert (Sundt 1972).

Tabelle 17

Infarktrate unter Barbiturat/Halothan, permanenter MCA-Verschuß

	Barbiturat	Halothan
Hunde 40 mg/kg Pentobarbital	5,6 %	9,6 %
Katzen 70 mg/kg Pentobarbital	5,3 %	6,3 %
Affen 40 mg/kg Pentobarbital	6 %	17 %

Infarktrate % unter Barbiturat, 40 mg/kg Hunde, 70 mg/kg Katzen, 40 mg/kg Affen unter permanentem MCA-Verschuß im Vergleich zu Halothan 1 %.

Bei Primaten zeigte sich der größte Unterschied (40 mg/kg).

Michenfelder 1975

Tabelle 18

Funktionsdefizit:

Neurologische Ausfallerscheinungen unter Barbiturat/
Halothan bei permanentem MCA-Verschluß

Barbiturat		Halothan
Hunde 40 mg/kg Pentobarbital	1,2 %	1,4 %
Katzen 70 mg/kg Pentobarbital	2 %	1,6 %
Affen 40 mg/kg Pentobarbital	1,8 %	4 %

Werte gemittelt aus den Werten der einzelnen Tiere
unter permanentem MCA-Verschluß.

Auch der Unterschied an den neurologischen Ausfällen
war bei Primaten am deutlichsten.

(1,8% zu 4% bei Affen)

Michenfelder 1975

48 Stunden nach globaler von acht, neun und zehn Minuten dauernder Ischämie erhob Steen (1979) einen neurologischen Status, bei dem kein signifikanter Unterschied zwischen barbiturattherapierten und unbehandelten Hunden bestand. Die meisten Hunde nach acht Minuten waren normal und alle nach zehn Minuten Ischämie hatten ausgeprägte Defizite. Die Werte nach neun Minuten lagen dazwischen, favorisierten aber die unbehandelten Tiere.

Unter Barbiturat blieben nach acht Minuten vier Tiere ohne Schaden, aber fünf der unbehandelten Tiere. Schwer geschädigt waren zwei unter Barbiturat und ein Tier ohne. Unbeschadet blieben nach neun Minuten Ischämie drei unbehandelte Tiere. Dagegen trugen fünf Behandelte einen schweren Schaden davon. Nach zehn Minuten Ischämie waren fünf unbehandelte und vier behandelte Tiere schwer geschädigt und jeweils ein Hund starb.

Tabelle 19

Neurologischer Status an Hunden unter 8, 9, 10 Minuten
Ischämie mit/ohne Barbiturat 30 - 45 mg/kg Pentobarbital.

Dauer	Barbiturat Pentobarbital 30 - 45 mg/kg	Zahl der geschädigten Tiere		
		ohne	schwer	tot
8 Minuten	+	4	2	-
	Ø	5	1	-
9 Minuten	+	-	5	-
	Ø	3	2	1
10 Minuten	+	-	4	1
	Ø		5	1

Vergleich der Barbituratwirkung (Pentobarbital 30 - 45 mg/kg)
nach 8, 9, 10-minütiger Ischämiedauer. Es zeigt sich nach
10-minütiger Ischämie ein besseres Ergebnis unter Pentobarbital
30 - 45 mg/kg bei den schwer geschädigten Tieren.

Nach 9 Minuten Ischämie ein besseres Ergebnis bei den toten
Tieren.

Steen 1979

Nach einem 25-minütigem Aortaverschluß untersuchte Oldfield (1982) an insgesamt 32 Hasen die neurologische Funktion postoperativ, 24 Stunden und 48 Stunden nach Verschluß. 12 Tiere bekamen 30 mg/kg Thiopental über fünf Minuten (Gruppe II), zehn Tieren wurde ein Bolus von 30 mg/kg injiziert gefolgt von einer Infusion mit 15 mg/kg über 1 1/2 Stunden (Gruppe III).

Von der Kontrollgruppe zeigte kein Tier eine normale neurologische Funktion. Alle Tiere die paretisch nach 24 Stunden waren, wurden nach 48 Stunden paraplegisch. Histopathologisch kam es zu ischämischen Zellschäden nach 48 Stunden, gefolgt von einem totalen Ausfall der neurologischen Funktionen der grauen Substanz 96 Stunden nach Ischämie.

Tabelle 20

Normale Funktion: Anzahl der Tiere unter Gruppe II 30 mg/kg Thiopental und Gruppe III Thiopental Bolus 30 mg/kg + Infusion von 15 mg/kg über 1 1/2 Stunden.

	postoperativ	24 Stunden	48 Stunden
Kontroll: (I)	0	0	0
Barbiturat (II)	3	6	6
Barbiturat (III)	1	6	6

Gruppe II = 30 mg/kg als Bolus; III = 30 mg/kg loading dann 15 mg über 1 1/2 Stunden I = Kontrolle ohne Barbiturat. Keine Unterschiede 24 Stunden und 48 Stunden nach Ischämie fanden sich zwischen Gruppe II und Gruppe III. Direkt postoperativ schnitt Gruppe II (Bolus von 30 mg/kg ohne folgende Infusion) besser ab, als Gruppe III. Keine Normalfunktion aus neurologischer Sicht erreichte die Kontrollgruppe (ohne Barbiturat)

In Abhängigkeit von der Lage des Clips medial und lateral untersuchte Tamura (1982) die Ergebnisse unter Barbiturat 25 mg/kg 30 Minuten über drei Tage. Er fand eine durchschnittliche Mortalität bei beiden Arten des Verschlusses von 34 %, bei medialer Lage des Clips von 65 % und bei lateraler Lage von 15 %. Nach sechs Stunden zeigte sich ein deutlicher Unterschied der neurologischen Ergebnisse zwischen den einzelnen Gruppen. Es fand sich eine Verkleinerung des Infarktbezirkes unter Pentobarbital, unter einem Imidazolderivat zeigte sich eine noch deutlichere Reduktion des Infarktes.

Tabelle 21

Infarktrate: Katzen unter 25 mg/kg Pentobarbital im Vergleich zur Testsubstanz (Y - 9179)

	mg/kg	Areal A	Areal B	A + B
Control	-	12,6 %	10,2 %	22,8 %
Y - 9179	6,25	4,9 %	7,3 %	12,2 %
	12,5	4,0 %	4,0 %	8,0 %
PBT	25,0	7,7 %	3,9 %	11,5 %

PBT = Pentobarbital

Areal A: schwer befallen, nekrotische Bezirke

Areal B: weniger stark befallene Areale

Bei beiden Arealen A 12,6 % zu 7,7 % und B 10,2 % zu 3,9 % zeigt sich unter Barbiturat ein besseres Ergebnis im Vergleich zur Kontrollgruppe.

Eine besonders deutliche Senkung ergab sich bei den schwer und den harmloser befallenen Arealen (A + B).

Tamura 1982

Eine weniger langsamere Rhythmusverlangsamung im EEG zeigte sich unter Pentobarbital. Keine Unterschiede im neurologischen Ergebnis bei MCA-Verschluß unter Barbiturat fanden Sundt (1966) und Moseley (1975) in Abhängigkeit von der Lokalisation des Klippes. Da die Zellzerstörung innerhalb der ersten Tage rapid fortschreitet, gab Tamura (1982) Barbiturat über drei Tage (Hayakawa 1975, O'Brien 1974).

Yonas (1977) fand gute Ergebnisse bei Hunden mit low dose Barbituratgabe (1,05 mcg%). Sie erwachten ohne neurologisches Defizit 12 Stunden nach Embolisation der Arteria cerebri media. In der high dose Gruppe (4,9 mcg%) zeigten einige Versuchstiere neurologische Auffälle. 88% der low dose Gruppe und 75 % der high dose Gruppe zeigten keine Infarzierung. Daraus ergab sich, daß ein angemessener Bolus gefolgt von einer zweistündigen Infusion zu einer Verbesserung des neurologischen Ergebnisses, zu einer Verkleinerung des Infarktbezirktes, bei geringerer cardiotoxischer Wirkung, führt. Nach experimentell erzeugtem Apoplex verabreicht Corkill (1976) 40 mg/kg Pentobarbital eine, drei und sechs Stunden nach Ischämie. Die Versuchstiere zeigten verschiedene Grade von neurologischem Defizit bis zur voll ausgeprägten Hemiplegie. Der größte Unterschied trat in der Gruppe II (eine Stunde nach Ischämie) auf. Hier betrug die durchschnittliche Infarktgröße 5 %, in der Kontrollgruppe dagegen 21 %.

Tabelle 22

Infarktausdehnung in Prozent unter 40 mg/kg Pentobarbital im Vergleich zur Kontrollgruppe (I) bei Applikation des Barbiturates 1 Stunde (Gruppe II), 3 Stunden (Gruppe III) und 6 Stunden (Gruppe IV) nach Ischämie.

	Gruppe I	Gruppe II	Gruppe III	Gruppe IV
Barbiturat	Ø	1 Std.	3 Std.	6 Std.
Infarktgröße	21 %	5 %	14 %	15 %

Es zeigt sich eine deutliche Abnahme der Infarktgröße in Abhängigkeit zum Zeitpunkt der Applikation und im Vergleich zur Kontrollgruppe (21 % Kontrolle zu 5 % nach 1 Stunde Pentobarbital).

Corkill 1976

Frühzeitige Gabe von Barbiturat verringert die Ausdehnung des Infarktes (Hoff 1975, Michenfelder 1975). Bei Gabe drei und sechs Stunden nach Ischämie zeigte sich keine signifikante Verringerung der Infarktgröße im Verhältnis zu den Kontrolltieren. Drei Stunden nach Verschuß beginnt das Versagen der Mikrozirkulation mit Schwellung der Gliazellen und folgendem Hirnödem (Little 1973).

Unter Asphyxie durch Blocken des Tubus fand Snyder (1979) 88 % der Kontrolltiere decerebriert mit einer Überlebenszeit von 1,9 Tagen. 14 % erholten sich innerhalb von 24 Stunden. Unter Thiopental 15 mg eine Minute nach Ischämie und 23 mg/kg über eine Stunde fanden sich 86 % der Tiere decerebriert mit einer Überlebenszeit von 2,1 Tagen.

Alle Tiere, welche Thiopental in einer Dosierung von 60 mg/kg über drei Minuten und 30 mg/kg über eine Stunde erhielten, waren decerebriert und zeigten eine schwere Hypotension. 24 Stunden nach Ischämie starben zwei der Versuchstiere unter Barbiturat 15/30 mg/kg. Zwei bis drei Tage danach waren zwei Tiere unter 15/23 mg/kg tot. Zwei mit 15/23 mg/kg und ein Tier mit 60/30 mg/kg waren zwischen 108 und 120 Stunden nach Asphyxie tot.

Tabelle 23

Decerebrierte Tiere Anzahl unter Thiopental 15 mg/kg als Bolus + 3 mg/kg über eine Stunde = Gruppe I und unter Thiopental 60 mg/kg als Bolus + 30 mg/kg über ein Stunde = Gruppe II als Infusion bei Reanimation nach 7-minütiger Asphyxie.

Kontroll	Gruppe I	Gruppe II
88 %	86 %	100 %

Es decerebrierten trotz Therapie in Gruppe II (60 mg/kg) + Infusion mehr Tiere, als in der Kontrollgruppe.

Gruppe I zeigt ein geringfügig besseres Ergebnis.

Snyder 1979

Tabelle 24

Anzahl der toten Tiere unter Thiopental 15 mg/kg Bolus + Infusion mit 23 mg/kg über eine Stunde (= Gruppe I) und unter Thiopental 60 mg/kg als Bolus + Infusion von 30 mg/kg über eine Stunde

Zeit	Gruppe I	Gruppe II
24 Stunden	2	-
36 Stunden	2	-
108 Stunden	2	1

Es zeigte sich eine signifikant höhere Anzahl von toten Tieren in der niedriger dosierten Gruppe zu allen Meßzeiten.

Snyder 1979

Es zeigt sich, daß unter den mit höheren Dosen behandelten Tieren weniger Tote zu finden sind. Im decerebrierten Zustand waren mehr Tiere der niedrigeren Dosierung. Im Vergleich zur Kontrollgruppe schnitt die "high dose"-Gruppe sogar schlechter ab. Nach Kind (1975) und Brockmann (1960) erhöht Barbiturat die Widerstandsfähigkeit gegen Anoxie. Zusätzlich kam es zu einer Senkung des MAP (mean arterial pressure) um 35 %. Nach Michenfelder (1973) bringt eine Dosis größer als 23 mg/kg wenig mehr Schutz, aber mehr cardiale Nebenwirkungen.

Ester und Li (1955) fanden einen 25%-Abfall des cardialen Index. Eine verstärkte Arrhythmie neigung beschrieben Peder-soli und Brown (1973).

1.3.7. Veränderungen an den Gehirnzellen:

Zwei bis drei Stunden nach Ischämie kommt es zum Defekt der Mikrozirkulation. Durch Autooxidation und Reduktion von Co-enzym Q in ischämischen Zellen kommt es zur Bildung freier Radikale (Flamm 1977). Die zerstörende Wirkung der freien Radikale an den Membranlipiden stoppt nach Demopoulos (1978) Metohexital in hohen Dosen. Auch verhindern die freien Radikale die Bildung von PGI_2 (Prostaglandin 2), sodaß es zu teilweise irreversiblen Verschlüssen bei regionaler Ischämie kommt. Eine Stunde nach Ischämie tritt der Schaden an der Endothelplasmamembran auf und durch die Leukozyten und Thrombozytenadhärenz kommt es zur Bildung von Leukozyten/Thrombozytenaggregaten und damit zur Sludgebildung (Demopoulos).

Tabelle 25: Zusammenstellung der Autoren mit klinischer Barbituratanwendung

Autor	Patienten	Erkrankung	Dosis	Zeitpunkt der Applikation	Parameter
Shapiro 1973	18 Pat.	Kraniotomie Neurochirurgische OP's Narkoseeinleitung	1,2-3,0 mg/K	zur Narkose	ICP Reduktion (10 mmHg) CPP Erhöhung und Stabilisierung
Shapiro 1974	5 Pat.	Senkung eines dauernd erhöhten ICP, der nicht auf andere Behandlg. anspricht	I: 1,5-3,0 mg/K II: 400 mg 2,7-3,3 mg%	BolusThio loadingPento infusionPento	ICP Reduktion
Schulte a.E. 1978	8 Pat.	Neurochirurgische Intensivpatienten	6,0 mg/K Thio	20-30 min vor monitoring	ICP Reduktion
Marshall 1978	7 Pat.	Reye's Syndrom metabolisches Koma	3,0-5,0 mg/K 2,0-3,5 mg/K 2,5-4,0 mg%	Bolus Pento stdl. level durch Infusion	ICP Reduktion 20 mmHg RR 60-90 mmHg CPP gr. 50 mmHg
Marshall 1979 II	25 Pat.	SHT ICP gr. 40 mmHg CPP < 50 mmHg	3,0-5,0 mg/K 2,5-3,5 mg%	loading bloddlevel	76 % Senkung ICP Reduktion u. Normalisierung Kl. 15 mmHg
Hoffmann 1979)	1 Fall	CPCR Reanimation bei neurochirurg. Eingriff (Tumor hintere Schädelgrube)	225 mg bis 825 mg = 26 mg/K	1 Std. 1/3 5 min., 2/3 in 55 min.	Neurologischer Status
Lawner 1979	1 Fall	Intraoperativer MCA-Verschluß	5 mg/K 7 mg/K	20 min. nach Verschluß 2 Std.	Neurologischer Status
Wiedemann 1980	6 Pat.	SHT	30-50 mg/K 6-8 mg/K Thio	Bolus 5 min. Infusion bis burst suppression	ICP Reduktion
Quasha 1981	3 Pat.	CPB	8 mg/K I: 8 mg/K 8 mg/K II: 8 mg/K	60 sec. zur Narkose nach OP-Beginn 5 min. nach OP-Ende während der OP	EEG-Suppression
Schulte a.E. 1982	1 Fall	SHT	0,8 mg/min 2,2 mg/min 0,7 mg/min	über 60 min über 60 min über 20 Std.	ICP-Senkung

2. Klinische Ergebnisse:

Verschiedene Anästhetika und Stimuli, wie Intubation usw., während der Operation führen zu einem erhöhten intracraniellen Druck (Jennett 1969, Shapiro 1972).

Auch von spontanen ICP-Erhöhungen wurde berichtet (Lundberg 1960). Diese Druckerhöhungen können zu Hirnödemen mit Massenverschiebungen (McDowall 1971) und zur Reduktion des cerebralen Blutflusses führen, (Zwetnow 1970) und schließlich zu neurologischen Ausfällen (Hoffmann 1979, Lawner 1979).

2.1. Barbiturate bei neurochirurgischen Eingriffen:

Von einer Reduktion des ICP unter Barbituraten und Erhöhung des CPP, bei nur minimaler Wirkung auf den MAP (= mean arterial pressure) berichtet Shapiro (1973) bei 18 neurochirurgischen Patienten. Er gab 21 mal Thiopental, darunter stieg der CPP (= cerebral perfusion pressure) bei 15, blieb gleich bei zwei und sank bei drei Patienten. Gruppe I bekam 1,5 - 3,0 mg/kg zur Narkoseeinleitung. Gruppe II erhielt 1,5 - 3,0 mg/kg nach Narkoseeinleitung. Zur Beurteilung seiner Ergebnisse teilte Shapiro (1973) seine Patienten in sechs Typen (Responser) ein, wobei er bei der Zuordnung zu der jeweiligen Gruppe zwischen einem präoperativ normalen ICP (< 10 mmHg) oder erhöhten ICP (> 10 mmHg) ausging.

Tabelle 26

Zuordnung der Patienten mit erhöhtem (≥ 10 mmHg) und normalem ($= 10$ mmHg) ICP (intracranieller Druck) zu den jeweiligen Gruppen mit entsprechenden Änderungen des ICP und CPP (cerebraler Perfusionsdruck).

Zuteilung zu den Ansprechtypen:

Typ	ICP	CPP	ICP (≥ 10 mm) (n=21)	ICP (≤ 10 mm) (n=5)
I	↓	↑	14	0
II	↓	-	2	0
III	↓	↓	3	1
IV	-	↓	0	4
V	-	↑	1	0
VI	-	-	1	0

Zahlen = Anzahl der Patienten. ↑ = erhöht, ↓ = erniedrigt

Gruppe I: Patienten mit Abnahme ($= \downarrow$) des ICP und Zunahme ($= \uparrow$) des CPP.

Gruppe II: Abnahme des ICP bei unverändertem CPP.

Gruppe III: Abnahme von ICP und CPP.

Gruppe IV: Abnahme des CPP bei unverändertem ICP.

Gruppe V: Erhöhung des CPP bei unverändertem ICP.

Zahlen entsprechen der Anzahl der jeweils zugehörigen Patienten.
(gesamt "n"=25)

Nach Shapiro (1973)

Tabelle 27

Änderungen der ICP- und CPP-Werte in mmHg und prozentual zum Ausgangswert bei Patienten mit erhöhtem ICP Ausgangswert (≥ 10 mmHg) unter Zuordnung zu den Gruppen I bis V. Vergleich der Wirkung von Thiopental 1,5-3 mg/kg und Halothan 1%.

Typ	ICP (torr)		CPP (torr)	
	Barb.	Halot.	Barb.	Halot.
I	↓ $\hat{=}$ 26 59%	$\hat{=}$ 33 70% ↑	19 ↑	34 ↑
II	↓ $\hat{=}$ 19 47%	-	-	-
III	↓ $\hat{=}$ 43 48%	-	27 ↓	-
IV	$\hat{=}$ 1 13%	-	24 ↓	-

Zahlen = Drucke in mmHg, % = prozentual zum Ausgangswert

Bei Gruppe I ICP-Abnahme und CPP-Erhöhung fiel der ICP um 41% auf 26 mmHg, bei gleichzeitigem Anstieg des CPP um 19 mmHg. Unter Halothan Anstieg des ICP um 30%.

Nach Shapiro (1973)

In 95 % der Patienten mit präoperativ erhöhtem ICP zeigt sich eine Senkung des ICP um durchschnittlich 26 mmHg, entspricht 59 % unter Thiopental und 70 % unter Halothan. Der CPP stieg um durchschnittlich 19 mmHg bei Thiopental und um 34 % unter Halothan (Antworttyp I). Den größten Effekt auf den MAP (=arterieller Mitteldruck) zeigte Thiopental bei den Patienten mit präoperativ normalem ICP (10 mmHg). Dies entspricht Typ III und Typ IV. Bei diesen Typen kam es zu einer Abnahme des CPP entweder wegen Absinken des MAP bei bestehender ICP-Reduktion, oder wegen des niedrigen MAP alleine. Da eine Parallele zwischen CPP und CBF in einem Rahmen von 30 bis 50 mmHg CPP besteht, kommt es bei Werten unter 30 mmHg zu schweren Einschränkungen des CBF (Heilbrunn, Boysen 1972). Eine Senkung des ICP fanden auch Sondergard (1961) und Shapiro (1972).

2.2. Barbiturate plus Hypothermie bei erhöhtem ICP:

An fünf komatösen Patienten mit erhöhtem ICP untersuchte Shapiro (1974) die Wirkung von Thiopental und Pentobarbital mit und ohne zusätzlicher Hypothermie. Einer Gruppe von Patienten wurde Thiopental als wiederholte Bolusdosis mit einer Konzentration von 1,5 - 3,0 mg/kg gegeben. Die ICP-Änderungen in der Zeit zwischen einer und fünf Minuten nach Applikation eines Bolus wurden gemessen. Die andere Gruppe erhielt Pentobarbital mit 400 mg/kg Erwachsene und 150 mg/kg Kinder als loading Dosis und die weitere stündliche Dosierung wurde einem Serumspiegel von 4 mg/100 ml angepaßt.

Tabelle 28

Werte in Normothermie: von ICP, RR, CPP vor und nach Barbituratgabe.

Ein Vergleich zwischen Thiopental 1,5-3 mg/kg und Pentobarbital 400 mg/kg

	vor Barbiturat torr			nach Barbiturat torr		
	ICP	RR	CPP	ICP	RR	CPP
Thiopental:	48	114	66	33	90	65
Pentobarbital:	30	113	73	22	92	65

Mittelwerte in torr aus Shapiro (1974)

Es zeigt sich eine stärkere Senkung des ICP (intrakranieller Druck) unter Thiopental 1,5-3 mg/kg von 48 torr auf 33 torr als unter Pentobarbital 400 mg/kg von 30 auf 22 torr.

Tabelle 29

Werte von ICP und CPP in Hypothermie (30 Grad) + Barbiturat (Pentobarbital 400 mg/kg) im Vergleich zu Werten von ICP und CPP mit Barbiturat (Pentobarbital 400 mg/kg) ohne Hypothermie.

vor Hypothermie torr		nach Hypothermie torr	
ICP	CPP	ICP	CPP
22	79	10	54

Durchschnittswerte in torr aus Shapiro (1974)

Es zeigt sich unter Pentobarbital 400 mg/kg plus Hypothermie von 30 Grad eine noch signifikantere Senkung des ICP, als unter Thiopental 1,5-3 mg/kg (siehe Tabelle oben).

Vor Einleitung der Hypothermie zeigte sich unter Thiopental eine kürzere Wirkung, als unter Pentobarbital, was der besseren Fettlöslichkeit zuzuschreiben ist. Der ICP wurde durch Thiopental um 31 % gesenkt, der CPP blieb fast unverändert. Der MAP (= RR) fiel um 15 % ab. Dies kann als Erklärung für den nicht veränderten CPP gelten.

Unter Pentobarbital kam es zu einer Abnahme des ICP um 40 %, bei zusätzlicher CPP-Senkung um 1,4 %. Die Wirkung auf den RR war nicht signifikant verschieden zu Thiopental. Bei barbituratunterstützter Hypothermie sank der ICP um 55 %, der CPP um 32 %. Unter dieser Kombination von Hypothermie und Pentobarbital konnte die ICP-Senkung über fünf Tage aufrechterhalten werden, ohne größeren Nebeneffekt auf den systemischen Druck und den cardialen Index. Die Wirkung auf den RR war am stärksten unter Hypothermie + Barbiturat. Ein Ergebnis das dem der Gruppe III bei Shapiro (1973) ohne Hypothermie entspricht.

2.3. Barbiturate bei SHT:

Bei 25 Patienten mit schweren Schädel-Hirnverletzungen, 19 Hirnverletzungen und sechs unkontrollierten ICP-Erhöhungen nach Operation bei Hirnblutungen, wandte Marshall (1979) Pentobarbital zur Senkung des ICP > 40 mmHg an. Bei Beginn der Barbituratgabe waren 12 Patienten decerebriert, 11 der 25 Patienten hatten bilateral fixierte Pupillen, und 11 hatten ungleiche oder fehlende oculocephale Reflexe.

(Tabelle 30)

Tabelle 30

Ergebnisse: Klinische Ergebnisse zu Therapiebeginn mit Barbituraten (Pentobarbital 3-5 mg/kg) an 25 Patienten mit schwerem Schädelhirntrauma in Zuordnung zu dem Schweregrad des neurologischen Status

Klinische Zeichen:	Gute	mäßig geschädigt	schwer geschädigt	Vegetativ	tot
beidseits unreaktive Pupillen	4	0	1	1	5
decerebriert	5	0	1	0	6
fehlende occulocephale Reflexe	4	0	0	0	7
normale Pupillen, nicht decerebriert	7	2	1	0	2

Zahlen entsprechen Anzahl der Patienten mit jeweiligem neurologischen Status (Marshall 1979)

11 der 25 Patienten zeigten beidseits unreaktive Pupillen, 12 Patienten waren decerebriert und 11 Patienten wiesen fehlende occulocephale Reflexe auf. Beidseits unreaktive Pupillen und/oder Fehlen der occulocephalen Reflexe lassen auf ein schlechtes Ergebnis schließen, trotzdem zeigten 4 Patienten ein gutes Ergebnis. Bei Patienten ohne diese Zeichen fanden sich 9 gute Ergebnisse, bei 2 Todesfällen.

Er gab Dosen von 50 bis 100 mg als Bolus oder Infusion bis zu einer Gesamtdosis von 3-5 mg/kg über 72 Stunden. Unter einem Serumspiegel von 2,5 - 3,5 mcg/ml zeigte sich eine Senkung des ICP bei 76 % der Patienten, bei 13 Patienten kam es zu Werten unter 15 mmHg. Zusätzlich konnte der Mannitolverbrauch gesenkt werden. Von den 19 Patienten, welche auf die Therapie ansprachen, kam es bei zehn zu einer guten Heilung, zwei blieben mäßig geschädigt, zwei schwer geschädigt, einer vegetativ und vier starben. Fünf Patienten aus der Gruppe der Nichtansprechenden starben, einer blieb im vegetativen Status. Am Anfang der Therapie fiel der Blutdruck bei drei Patienten, unter höheren Barbituratspiegeln fiel der RR bei 13 der "Ansprecher" ab, aber nie unter 60 mmHg. 76 % gute Ergebnisse wurden durch eine Dosierung von 30 - 60 mg/kg erzielt. Laut Marshall (1977) durch direkten Einfluß auf die Gefäße, dadurch Hirndruckstabilisation (Brock 1976). Bei Marshall zeigte sich eine Todesrate von 24 %.

Tabelle 31

Klinische Ergebnisse nach Therapie mit Pentobarbital
3-5 mg/kg an 19 von 25 Patienten, welche auf die Therapie ansprachen.

Gute Ergebnisse	10 Patienten
Mäßige Schädigung	2 Patienten
Schwere Schädigung	2 Patienten
Vegetativer Zustand	1 Patient
Tot	4 Patienten

(Marshall 1979)

2.4. Barbiturate plus Hypothermie bei coronarer Bypass- Operation:

Um die Wirkung von Barbituraten unter Normothermie und von Hypothermie vergleichen zu können, führte Quasha (1981) eine Untersuchung an 13 Patienten mit coronarer Bypass-Operation durch. Dabei untersuchte er die dabei entstehenden EEG-Veränderungen, als guter Marker für die CMR (cerebral metabolic rate), besonders für $CMRO_2$ (Lafferty 1978).

Gruppe I erhielt dreimal Dosen von 8 mg, zu Beginn der Narkose, während der Bypass-Operation und nach Operation.
Gruppe II keine Barbiturate, nur Hypothermie unter Operation.
Gruppe III Barbiturate plus Hypothermie unter Operation.
folgende EEG-Veränderungen benutzte Quasha (1981) als Beurteilungskriterium.

Zeit in % während der EEG-Amplitude weniger als 5 mvol. betrug:

Zeit in %	Klassifikation
100	Suppression
>50	Suppression-burst
<50	burst-suppression
0	dauernde Aktivität

(Quasha 1980)

Bei den Patienten mit Barbiturat unter Normothermie (Gruppe I) kam es nach einmaliger Gabe zu einer burst-suppression über

1,3 Minuten. Unter Hypothermie alleine (Gruppe II) zu burst-suppression über 4,8 Minuten. Nach der dritten Gabe von 8 mg/kg Barbiturat nach Operation zeigte sich 7,4 Minuten burst-suppression, was für eine Akkumulation der Barbiturate durch Hypothermie spricht. Die wesentlich längere EEG-Suppression bis zum isoelektrischen EEG von 26,1 Minuten unter Barbiturat kombiniert mit Hypothermie veranlaßte Quasha vier weitere Patienten (Gruppe III) unter Kombination zu untersuchen. Es kam zum isoelektrischen EEG über 29,3 Minuten.

Tabelle 32

Dauer der EEG-Unterdrückung in Minuten für drei Gruppen von Patienten mit coronarer Bypass-OP unter Hyperthermie: (Gruppe I: Barbiturat 8 mg/kg vor, während und nach OP), Gruppe II (Ø Barbiturat), Gruppe III (Barbiturat 8 mg/kg während OP).

	Gruppe I Thiopental 3 x 8 mg/kg	Gruppe II Kein Thiopental	Gruppe III Thiopental 1 x 8 mg/kg
Narkoseeinteilung	1,3 min.	0	0
Bypass-OP	26,1 min.	4,8 min.	29,3 min.
Nach Bypass-OP	7,4 min.	0	0

Gruppe I und III zeigen eine wesentlich längere Periode der EEG-Unterdrückung während der OP als Gruppe II (ohne Barbiturat). Auch war das EEG in Gruppe I für längere Zeit (7,4 min.) nach der dritten Gabe von 8 mg/kg Thiopental isoelektrisch, als nach der ersten Gabe von 8 mg/kg Thiopental (1,3 min.).

(Quasha 1981)

Der CPP zeigte keine signifikanten Unterschiede unter den Gruppen, weil der CBF konstant gehalten wurde (2,4 ml/100 g). Unter Hypothermie kommt es zu einer Senkung der benötigten Barbituratdosis.

2.5. Barbiturate bei Reye's Syndrom:

1978 veröffentlichte Marshall die Barbituratwirkung beim Reye's Syndrom (Koma bei kindlichem Leberschaden). Bei sieben Patienten kam es zu mit herkömmlichen Methoden nicht beherrschbaren ICP-Steigerungen auf über 30 mmHg; über 30 Minuten. Durch Gaben von 3-5 mg/kg Barbiturat ließ sich der CPP auf 50 mmHg und der RR zwischen 60-90 mmHg halten (Marshall 1978).

Unter Serumspiegeln zwischen 2,5 bis 4,0 mg/100 ml blieb der ICP unter 20 mmHg. Die ICP-Steigerung nach Injektion von 0,1 ml/NaCl in den Ventrikelkatheter war nicht größer, als 3 mmHg. 20 Minuten nach Blutung aus der Arteria cerebri media während intra/extracranieller Bypass-Operation gab Lawner (1979) einen Bolus von 5 mg/kg, gefolgt von 7 mg/kg über zwei Stunden, mit folgendem dreitägigen Koma. Fünf Tage nach Therapie erwachte der Patient ohne nennenswertes neurologisches Defizit. Durch die Barbituratgabe war es zu einer Erhöhung der Ischämietoleranz gekommen.

2.6. Barbiturate nach Kreislaufstillstand beim Kind:

Hoffmann (1979) berichtet über die Wirkung von Barbituraten bei nach Kreislaufstillstand aufgetretener sechsminütiger Ischämie bei einem Kind mit Tumor der hinteren Schädelgrube. Nach dem Safarschema (Safar 1978) wurden zusätzlich zu der zur Narkose benutzten Barbituratmenge von 175 mg Thiopental, 825 mg Thiopental verabreicht. 11 Stunden nach dem Kreislaufstillstand erwachte das Kind ohne zusätzliche neurologischen Ausfälle.

2.7. Vergleiche Barbiturat/Hypnomidate bei SHT:

1978 gab Schulte am Esch acht neurochirurgischen Patienten Thiopental 6 mg/kg oder Etomidate 0,3 mg/kg. Unter beiden Medikamenten kam es zu einer Senkung des ICP, um ca. 26 % unter Thiopental und 25 % unter Etomidate. Zu einem Abfall des systemischen Blutdruckes und des CPP kam es nur unter Thiopental.

Tabelle 33

Prozentuale Änderungen von RR, ICP (intracranieller Druck) und CPP (cerebraler Perfusionsdruck) unter Barbituraten. Ein Vergleich zwischen Thiopental (6 mg/kg) und Etomidate (0,3 mg/kg).

	Thiopental 6 mg/kg	Etomidate 0,3 mg/kg
RR-Abnahme	16% nach 1 min. 25% nach 5 min.	0
ICP-Senkung	26% nach 1 min. 14% nach 5 min.	25% 3-5 min.
CPP-Erhöhung	12% nach 1 min. 26% nach 5 min.	0

Neben den Prozentangaben die Zeitdauer in Minuten bis zum Erreichen der jeweiligen Veränderungen.

% = der Senkung oder Erhöhung im Vergleich zum Ausgangswert
Nach Schulte am Esch (1978)

Etomidate reduziert den ICP durch Erhöhung der CVR ohne negative Wirkung auf den Blutdruck und den CPP.

Eine negative Wirkung mit Erhöhung des CBF, des ICP und Abfall der $CMRO_2$, des RR, des CPP und Abnahme der cardialen Kontraktilität haben nach Schulte am Esch (1982) Inhalationsanästhetika. Er setzt Etomidate seit 1977 bei der Behandlung des schweren SHT zur Senkung des ICP ein. Durch Gabe in Form einer Infusionsrate von 0,8 mg/Minute über 60 Minuten kam es zu einer Senkung des ICP bei unverändertem Blutdruck. Über weitere 60 Minuten nach Infusion blieb der ICP unter dem Ausgangswert. Eine Verbesserung des neurologischen Status fand er unter 2,2 mg/Minute und weiter 0,7 mg/Minute über 20 Stunden.

Tabelle 34

Vergleiche mit Etomidate/ Thiopental im Bezug auf ihre Wirkung auf RR, CI (cardialer Index), CBF (cerebraler Blutfluß), ICP (intracranieller Druck), CPP (cerebraler Perfusionsdruck), CMR O₂ (cerebrale Stoffwechselrate für O₂)

	Etomidate	Thiopental
MAP	↗	↓
CI	↗	↓
CBF	↓	↓
ICP	↓	↓
CPP (BP - ICP)	↑	↑
CMR O ₂	↓	↓

Geringere Nebenwirkungen von Etomidate auf MAP (arterieller Mittel-
druck) und CI (cardialer Index), bei sonst gleichem Wirkungsspektrum,
wie Thiopental.

Nach Schulte am Esch (1982)

2.8. Überlebensrate, Dosierung, Überlebensqualität:

Drei von sechs Patienten mit Schädel-Hirntrauma überlebten hohe ICP-Steigerungen durch eine Barbituratgabe von 4-8 mg/kg/h. Bei zwei der drei Überlebenden konnte eine gute Erholung mit unabhängiger Lebensführung erreicht werden (Wiedemann 1980) (Kategorie 1 nach der Jennett-Einteilung 1975). Auch die Verstorbenen reagierten auf die Infusion, entwickelten jedoch am dritten und vierten Tag unbeeinflussbare Blutdrucksteigerungen, begleitet von einem Cushing-reflex mit arterieller Drucksteigerung. Eine ähnliche Überlebensqualität wiesen auch die Patienten bei Marshall (1979) auf. Miller (1977) beobachtete eine Mortalität von 100% bei 23 Patienten ohne Barbiturat, bei denen eine ICP-Erhöhung über 20 mmHg nicht zu beherrschen war.

Todesrate:

Marshall 1979	Miller 1977	Wiedemann 1980
24 %	100 %	50 %
Barb. +	Barb. Ø	Barb. +

Wiedemann (1980) gab eine Dosierung von 4-8 mg/kg/h an, Belopavlovic (1980) von 50 mg/kg/h über zwei Tage. Bruce (1978) konnte den ICP durch Dosierungen zwischen 12 und 72 mg/kg/Tag beherrschen. Marshall (1979) gab 30-60 mg/kg Auf eine Plasmakonzentration von 25-50 mg/l kam Wiedemann (1980), vergleichbar mit Bruce (1978) und Marshall (1979). Nach Crane (1978) genügt eine Dosierung von 1/5 bis 1/10 der Anästhesiedosis zur Senkung des Glucoseumsatzes. Die EEG-Ableitung nach Prior (1979) dient zur Steuerung der Dosierung.

Breivik (1978) beschäftigte sich mit der Wirkung von Barbituraten nach Herz- und Kreislaufstillstand. 10 Minuten nach Wiederherstellung des Sauerstofftransportes wurde 30 mg/kg gegeben. Eine Gruppe (24 Patienten) erhielt das Loading eine Stunde nach Stillstand, eine andere (16 Patienten) wurde das Loading zwei Stunden nach Stillstand gegeben. In Gruppe I erholten sich 2/3 der Patienten, in Gruppe II 1/3 der Patienten.

Bei weiteren 22 Patienten mit Stillstand von 5-22 Minuten zeigte Breivik bei 64% mit Barbituraten und 10% ohne Barbituraten einen guten Erfolg.

Ergebnisse Breivik (1978) nach Jennett (1975):

Kategorie	Prozent
1. gute Erholung	60 %
2. vegetativ	7 %
3. mit Defizit	15 %
4. Hirntod	25 %

Nach einer Barbiturattherapie über zwei bis drei Wochen nach Herzstillstand erlangten 11 Patienten das Bewußtsein.

Rosenthal und Larson (1978) gaben sechs Patienten mit zwei- bis dreitätiger Nulllinie im EEG Barbiturat mit 15 mg/kg über 30 Minuten als Loading, gefolgt von einer Infusion zur Erhaltung eines Serumspegels von 4 mg/dl. 2/3 der Patienten erholten sich.

Wirkung von Barbituraten auf ICP (=intrakranieller Druck), CPP (=cerebraler Perfusionsdruck), CBF (=cerebraler Perfusionsdruck), CMRO₂ (=cerebrale Stoffwechselrate für O₂), ND (=neurologische Ausfälle), RR und EEG bei Patienten mit schweren cerebralen Erkrankungen

Tabelle 35

Autor	Shapiro (1973)	Shapiro (1974)	Schulte a.E. (1982)	Marshall (1979)	Lawler (1979)	Wiedemann (1980)	Marshall (1978)	Schulte a.E. (1978)	Quasna (1980)	Breivik (1978)							
	Thiop. 1.5 - 3 mg/kg Narkoseeintr.	Thiop. 1.5 - 3 mg/kg Intraop.	Thiop. 1.5 - 3 mg/kg	Pento. Bolus 400 mg	Hypoth.	Thiop. 6 mg/kg	Etomidate 0.7 - 0.8 mg	Pento. 3 - 5 mg/kg	Pento. 5 mg/kg + 7 mg/kg über 2 Stunden	Thiop. 6 - 12 mg/kg/h bis burst suppression	Thiop. 6 mg/kg	Etomidate 0.3 mg/kg	Gruppe I Thiop. 3 x 8 mg	Gruppe II Hypothermie	Gruppe III Thiop. 8 mg + Hypothermie	40 Pat.	22 Pat.
ICP	↑	↑	↑	↑↑	↑↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑					
CPP	↑	↑	↑↑	↑↑	↑↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	∅					
CBF			↑	↑	↑↑	↑	↑										
RR	↑	↑	↑	↑↑	↑↑	↑		↑		↑-∅			↑				
ND						↑	↑	↑	↑-∅	↑							↑
EEG													↑↑	↑	↑↑		
CMRO ₂			↑	↑			↑						↑		↑		
CI			↑														

Zu Tabelle ICP, CPP - Änderungen unter Barbituraten:

↑ = Zunahme, ↓ = Abnahme. Werte in Klammern = nicht signifikante Veränderungen

Bei allen Autoren findet man eine Senkung des ICP (intrakranieller Druck). Der cerebrale Perfusionsdruck CPP wird bei einem Teil der Autoren gesenkt, bei einem anderen Teil findet sich keine Änderung, oder sogar eine Zunahme. Der cerebrale Blutfluss (CBF) nimmt ab, am deutlichsten unter der Kombination Hypothermie und Barbiturat. Auch zeigt sich eine negative Wirkung auf den Blutdruck und den CI (=cardialer Index).

Tabelle 36

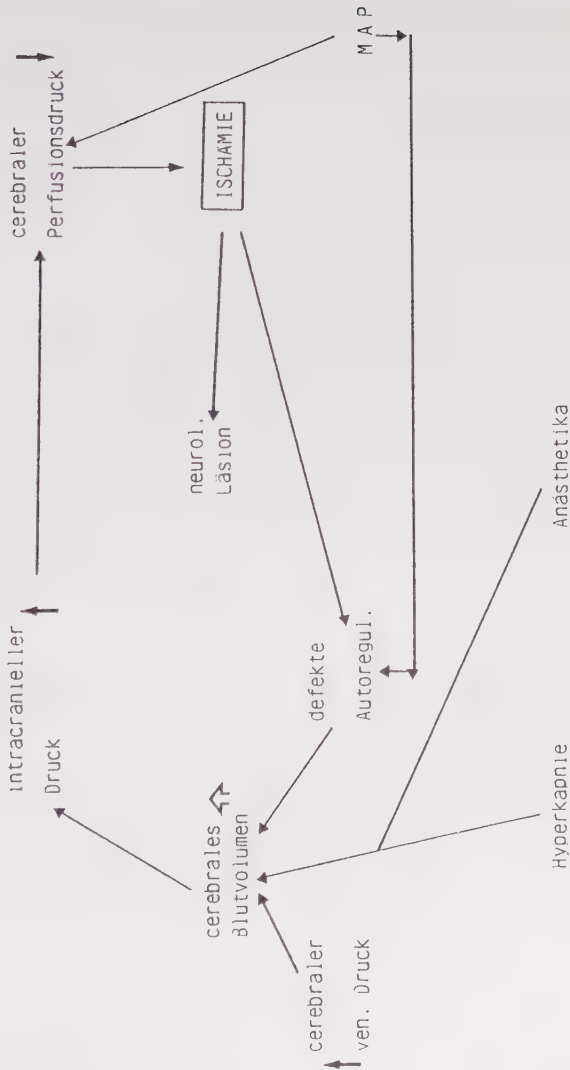
Theoretische Arbeiten zur klinischen Barbituratanwendung

Safar 1977	Ratschläge zur cardiopulmonalen und cerebralen Reanimation
Smith 1977	Schutz durch Barbiturate bei der cerebralen Hypoxie
Safar 1978	Wiederbelebung nach globaler cerebraler Ischämie-Anoxie
Brelvik 1978	Klinische Möglichkeiten der Barbiturattherapie nach Herzstillstand
Hoff 1978	Wiederbelebung nach fokaler Hirnischämie

3. Diskussion:

Patienten mit schweren Schädelhirntraumata oder Insulten sind nicht nur durch die primären Schädigungen, sondern auch durch sekundäre Veränderungen gefährdet. Es kommt zur "postresuscitation disease". Diese Veränderungen waren nach inkompletter Ischämie, wie z.B. nach Schock schlimmer, als nach kompletter Ischämie. Nach Stillstand der Gehirndurchblutung kommt es nach 10 Sekunden zur Bewußtlosigkeit, zum Verbrauch von Glucose und schließlich durch Verbrauch der energiereichen Phosphate zum Zelltod. Durch Ausfall der Na-Pumpe und durch Anreicherung von Lactat entsteht ein intrazelluläres Ödem, durch Schädigung der Zellmembran, Hypertension und Vasoparalyse (Langfitt 1973) ein extrazelluläres Ödem. (Nemoto 1978). Nach Wiedereintritt der Circulation kommt es zu einer reaktiven Hyperämie mit Anstieg des intracraniellen Druckes und hypoperfundierten Arealen durch Gliaschwellung und Endothelschwellung, sowie durch sludge Bildung und Hypercoagulation. Dadurch sinkt der cerebrale Blutfluß und der cerebrale Perfusionsdruck wird verringert. Die örtlichen Schäden werden verstärkt durch systemische Hypotension, Hypooxämie und Hyperkapnie. Es kommt zu einem Verlust der Autoregulation mit Nichtansprechen auf Änderungen des PCO_2 . Damit wird der CBF abhängig vom arteriellen Blutdruck und der CPP abhängig von der Ausdehnung des intracerebralen Ödems, durch das sich nach der Volumen Druckbeziehung nach Ausnutzung der intracraniellen Reserveräume ein steiler Druckanstieg einstellt (Langfitt 1968).

Tabelle 37: Pathophysiologie des intracraniellen Druckanstieges: (Shapiro 1975)



Dadurch kommt es wiederum zu einem intracraniellen Druckanstieg und durch verminderte Perfusion zu einem circulus vitiosus mit cerebraler Ischämie (Shapiro 1975).

Bei der Entstehung einer cerebralen Schädigung kommt eine bedeutende Rolle dem gestörten Stoffwechsel der Neurotransmittersubstanzen, wie Noradrenalin, Dopamin und Serotonin, zu. Noradrenalin stimuliert die Glykolyse, Lipolyse und Proteolyse, besonders über die Stimulation der Synthese von cyclischem AMP (Nemoto (1977) und postischämisch über die erhöhte Empfindlichkeit der Adenylzyklase. Möglicherweise wird die Ausbreitung eines cerebralen Ödems auf Grund der durch Katecholamine erhöhten Membrandurchlässigkeit begünstigt (Nemoto 1978).

Zu den therapeutischen Maßnahmen zur Verhinderung von sekundären Schäden gehört seit langem die Hyperventilation mit kontrollierter Beatmung (Gordon 1969). Dabei wird ein PO_2 von größer 100 torr angestrebt mit FIO_2 von 90 bis 100 % über 6 - 12 Stunden, dann 50 %. Der PCO_2 sollte sich zwischen 25 - 35 mmHg bewegen (Safar 1978). Die hochdosierte Dexamethasongabe (Faupel 1976, Gobiet 1976) und die Osmodiurese (Bruce 1973). Darüber hinaus werden seit den 70iger Jahren immer mehr Barbiturate zur Verhinderung weiterer Schäden nach cerebraler Ischämie, verwendet. Zusätzlich steht noch die Kombination aus iatrogener Hypertension und Gabe von niedermolekularen Dextranen, unter dem Begriff "re-flow promotion", zur Verfügung, sowie die Beseitigung der Hyperkoagulibilität durch Heparin oder Marcumar.

Es fanden Barbiturate mit längerer Wirkungsdauer wie Pento-barbital oder Phenobarbital (Hoff 1975, Marshall 1978, Michenfelder 1976, Nilson 1971, Nordström 1977) oder kürzer wirksame mit kürzerer Anflutungszeit, wie Thiopental (Smith 1974, Shapiro 1973, Bleayaert 1977, Safar 1977) oder Methohexital (Yatsu 1972) mit 20fach größerer Lipidlöslichkeit, Verwendung. Die moderateste Wirkung zeigte

Hypnomidate, oder Etomidate (Schulte am Esch 1978, 1982).

Barbiturate wurden gegeben um

1. mit minimalen Dosen den Patienten für 48 Stunden Hyperventilation zu immobilisieren und um afferente Erregungen zu unterdrücken
2. mäßige Dosen zur EEG-Unterdrückung im Sinne einer burst-suppression, oder bis zur isoelektrischen EEG-Linie für 48 Stunden oder länger, unter der Annahme der dadurch ausgedrückten Stoffwechselsenkung
3. massive Loadingdosis sofort nach reflow (Reperfusion) wegen des membranstabilisierenden Effektes
4. Kombination aus 2 und 3, als Loading und folgender Infusion, mit dem Vorteil prolongierter Wirkung bei geringer Nebenwirkung. (Safar 1978)

Es wurden im Tierexperiment und im klinischen Bereich sehr unterschiedliche Dosierungen angewandt.

Vor Ischämie gaben am Modell der fokalen Ischämie Branstetter (1979) 14 mg/kg, Michenfelder (1975) bis 70 mg/kg. Bei den Autoren, die unter globaler Ischämie untersuchten, fanden sich Dosierungen von 15 mg/kg (Shiu 1981) bis 150 mg/kg (Nordström 1978). Nach fokaler Ischämie fanden Dosen zwischen 7 mg/kg (Simeone 1979) und 30 mg/kg (Selman 1981, 1982) Anwendung. (Genauere Werte siehe Tabellen bei den Kapiteln tierexperimentell).

In der Klinik gab man Barbiturate zur Verhinderung von Schäden nach Schädelhirntraumen (Shapiro 1973, Schulte am Esch 1978, Marshall 1979, Wiedemann 1980, Schulte am Esch 1982), beim Koma (Marshall 1978), bei intra/extracraniellem Bypass (Lawner 1979, Belopavlovic 1980) und bei Reanimation (Safar 1978, Breivik 1978).

Eine nervenschützende Wirkung von Barbituraten postulierten eine Menge Autoren (Safar 1978, Breivik 1978, Hakim 1976

Nemoto 1977, Nordström 1977 und 1978, Smith 1976 usw).

Die Dosierungen bei der klinischen Anwendung waren niedriger, als im Tierexperiment. Sie sind wohl die umstrittene Größe. Dabei genügten bei Shapiro (1973) 1,2 - 3,0 mg/kg um gute Ergebnisse zu bekommen, 1974 gab er 400 mg Pentobarbital als loading. Wiedemann (1980) infundierte in einer Dosierung von 4 - 8 mg/kg/h. Diese Dosis mutet sehr niedrig an, wenn man mit Marshall (1979) vergleicht, der Dosen zwischen 30 - 60 mg/kg/Tag angibt, oder Hoffmann (1979) mit einer Gesamtdosis von 825 mg während intraoperativer Reanimation.

Safar (1978) gibt 30 mg/kg fraktioniert, 1/3 fünf Minuten nach Reanimation, 2/3 innerhalb 55 Minuten. Diese Dosierung entspricht 1/3 der Dosis, die am Affen zu guten Ergebnissen führte (Nemoto 1977, 1978, Breivik 1978). Weitere Werte siehe Tabelle im klinischen Teil. Bei Allen kam es zu Veränderungen im EEG, von burst suppression bis isoelektrischem EEG (Quasha 1980). Die Nebenwirkungen, wie RR-Abfall und Senkung des cardialen Index ließen sich gut durch entsprechende Medikation beherrschen.

Barbiturate in entsprechender Dosierung fanden vor allem Anwendung bei intracranieller Druckerhöhung, sowohl im akuten Ereignis, als auch bei chronischen Zuständen.

Die Indikation zur Barbituratgabe läßt sich aus mehreren Gründen ableiten.

Mögliche Wirkmechanismen:

1. Cerebrale Stoffwechselreduktion.
2. Verminderung des katecholamininduzierten Hypermetabolismus.
3. Verhinderung der Lipidperoxidation durch Auffangen der freien Radikale und dadurch Stabilisierung der Zellmembran.
4. Reduktion des intra/extracraniellen Ödems.
5. Dämpfung des konvulsionsbedingten cerebralen Hypermetabolismus.
6. Senkung des intracraniellen Druckes.
7. Immobilisierung.
8. Anästhesie mit Defferenzierung.

(Safar 1978)

Nach Mehrkens (1982) ergeben sich folgende Ursachen für die protektive Barbituratwirkung:

1. Senkung des cerebralen Stoffwechsels und Sauerstoffverbrauches.
2. Verringerung des cerebralen Blutflusses durch Vasokonstriktion.
3. Senkung des intracraniellen Druckes.
4. Beseitigung der durch Hypoxie entstandenen freien Radikale.

Einen geringen Einfluß auf den cerebralen Stoffwechsel schrieb Smith (1977) den Barbituraten zu, ganz im Gegensatz zu Autoren wie Nemoto (1977, 1978), Nordström (1978), Joost (1980), Hossmann (1973), Branston (1978), Simeone (1979), Michenfelder (1973, 1975) und Kofke (1979) usw.

Am Modell der fokalen Ischämie fand Hossmann (1973) einen höheren Glucosespiegel bei mit Barbituraten therapierten Tieren, als bei nicht therapierten Tieren 60 und 180 Minuten nach Ischämie. 30 Minuten nach Ischämie zeigte sich ein Abfall der Glucose, wegen noch möglichen Abbaus. Eine Erklärung für den höheren Glucosespiegel unter Barbituraten gaben Nordström (1978) und Joost (1980), sowie Wiedemann (1980), durch Blockierung der Hexokinase und damit verhindertem Abbau zu G-6-P, Thiopental führt zu einem dosisabhängigen Anstieg der im Cytoplasma gelösten Hexokinase. Dies wird als thiopentalbedingte Verdrängung aus der Bindung an der äußeren Mitochondrienmembran gedeutet. Weiterhin steigt die Konzentration von F-6-P an, bei gleichzeitigem Abfall von FDP, was einer verminderten Aktivität der Phosphofructokinase entspricht (Joost 1980, Nordström 1978). Wegen Mangels an Substrat läuft der Zitronensäurezyklus vermindert ab. Genaue Messungen führte Crane (1978) und Sokoloff (1977) mit radioaktiv markierter Glukose durch. Crane führt den Effekt auf Hemmung der Glucosephosphatimerase und der Glucose-6-Phosphatdehydrogenase zurück. Einen Abfall des Lactatspiegels, bedingt durch die geschilderten Abläufe fanden Hossmann (1973),

Michenfelder (1975) stärker an Primaten, als an Hunden, Joost (1980), Kofke (1979).

Nach Hakim (1976) führt verbesserter Abbau über den Pentosephosphatweg zur Abnahme von Lactat. Konform mit Michenfelder (1974) gingen Steen (1979) und Snyder (1979) in ihrer Meinung, daß nur geringe Unterschiede zwischen behandelten und unbehandelten Tieren bestehen. Einen Einfluß auf den cerebralen Energiestoffwechsel schreiben mehrere Autoren den Barbituraten zu (Nemoto 1977, Nordström 1978, Michenfelder 1975, Kofke 1979, Steen 1979, usw.). Dabei steht die Unterdrückung des zyklischen AMP in der postischämischen Phase im Vordergrund (Punkt 2 nach Safar 1978). Eine Verminderung des extrazellulären Kaliums deutet auf eine erhaltene Natrium/Kaliumpumpe durch weiterlaufenden allerdings auf niedrigen Niveau-Energiestoffwechsel hin und auf erhaltene Funktion der Zellmembran (Branston 1978, Wade 1978, Astrup 1977).

Eine weitere Hypothese besagt, daß durch Barbiturate freie Radikale der Fettsäuren gebunden werden und damit zur Stabilisierung der Zellmembran beitragen (Nemoto 1977, Shiu 1981). Weiterhin kommt es zum Auffangen der durch Mangel an mitochondrialem Coenzym Q entstehenden Radikale.

Nach Wechsler (1951) kommt es unter Barbituraten zu einer Senkung des Stoffwechsels auf 45 %. Eine Dosis von 0,5 - 1,6 g i.v. reduziert den Metabolismus von O_2 auf 36 %. Anästhetische Dosen führten zu einer Abnahme von $CMRO_2$ auf 48 % und von CBF auf 52 % (Pierce 1962). Lawner (1979) zeigte eine Senkung der $CMRO_2$ auf 40 % unter Barbiturat auf, bei Kontrolltieren betrug $CMRO_2$ 200 %. Senkungen der $CMRO_2$ fanden auch Simeone auf 16 %, dabei fiel CBF auf 20 % und Shiu (1981), Steen (1979) und Kofke (1979). Da es unter Halothan ebenfalls zu einer Senkung des cerebralen Stoffwechsels, aber auch zu einer Erhöhung des CBF kommt und bei weiterer Gabe von Barbituraten nach Erreichen eines isoelektrischen EEG keine weitere Senkung des $CMRO_2$ mehr zu beobachten ist, nimmt Michenfelder (1973, 1974, 1976) eine verringerte neuronale Funktion und nicht Blockade

des neuronalen Stoffwechsels als Wirkursache an. Smith (1977) führt die Barbituratwirkung auf verminderten CBF und nicht primär auf die Stoffwechselsenkung zurück, da eine direkte Wirkung auf die Hirngefäße nicht auszuschließen ist und unter Halothan der CBF trotz Senkung der $CMRO_2$ zunimmt. Pichlmayr (1971) macht den gesenkten Stoffwechsel primär für die CBF-Senkung verantwortlich, da durch verminderten PCO_2 bei verminderten Stoffwechsel vor Eintritt der Vasoparalyse eine Gefäßkonstriktion bewirkt wird, durch die es zu einem Abfall des CBF auch in geschädigten Arealen kommt bei (Bernsmeier 1965, Pierce 1962) erhöhtem CVR (Wollmann 1964, Smith 1969). Eine stoffwechselbedingte Senkung des CBF fand auch Laurent (1982) und Harp (1975), vor allem in den schnell perfundierten Arealen. Es kommt zum shifting von 60 % in langsam perfundierten Arealen und von 24 % in schnell perfundierten Arealen. Diese Balance des Blutflusses beschreiben auch Kofke (1979), Hossmann (1973), Snyder (1975) und Levine (1966). Die genannten Autoren zeigten zusätzlich eine Abnahme des regionalen CBF mit Abnahme des CBF auf Werte um 40 ml/100 g Gewebe (Kofke 1979). Eine direkte Wirkung auf die Hirngefäße als Ursache der CBF-Abnahme postulierten Kassell (1980, 1981), Simeone (1979), Lawner (1979) und Marsh (1977). Kassell (1981) fand unter CO_2 -Partialdrücken zwischen 20 und 40 torr Veränderungen des CBF um 15 % und des CVR um 30 %. Verneint wurde eine direkte Wirkung auf die Hirngefäße von Bleyaert (1978) und Laurent (1982). Gleichsinnig wie eine Zunahme des PCO_2 führt eine Abnahme des PO_2 auf 30 torr zu einer Zunahme des CBF auf 190 % (Shinouzuka 1980). Durch die beschriebenen Veränderungen kommt es zu einer Verminderung des intrazellulären (Lactatabfall, Na/K-Pumpe) und des extrazellulären Ödems (CBF, rCBF, CVR, CPP), sowie zu einer Senkung des ICP: (Nordström 1978, Kofke 1979, Steen 1979, Marshall 1978, Selman 1980/1981, Shapiro 1973/1974, Marshall 1979, Schulte am Esch 1978/1982).

Signifikant bessere Ergebnisse im Vergleich zu Halothan zeigten sich deutlich 30 Minuten nach Ischämie, bessere noch bei Gabe 120 Minuten nach Ischämie. Auch Corkill fand keinen Schutz, wenn Barbiturate (40 mg/kg) später, als 60 Minuten gegeben werden (Hoff 1975). Die beste Wirkung zeigten die Barbiturate nach O'Brien (1974), wenn sie über die Zeit des Ödems hinaus gegeben wurden. Michenfelder (1975) fand unter Halothan eine Infarktrate von 17 %, unter 40 mg/kg Barbiturat 6 %. Bei Tamura (1979) wurde die hirnpotektive Wirkung der Barbiturate an einer Infarktrate von 11,5 % im Vergleich zur Kontrollgruppe mit 22,8 deutlich. Bei Yonas (1977) zeigten 88 % der low dose Gruppe (Serumlevel 1,05 mcg) und 75 % der high dose Gruppe (4,9 mcg Serumlevel) keine Infarzierung und gute neurologische Ergebnisse. Am experimentell erzeugten Schlaganfall fand Corkill (1976) die deutlichsten Ergebnisse bei Gabe eine Stunde nach Ischämie von 40 mg/kg. Die durchschnittliche Infarktgröße betrug mit Barbiturat 5 %, ohne Barbiturat 21 %. Nach drei Stunden zeigten sich keine signifikant besseren Ergebnisse, weil sich in dieser Zeit das Ödem voll ausgeprägt hat (Little 1972). Klinisch findet diese Art der Ischämie, die fokale, bei Gefäßverschlüssen, bei Gefäßoperationen, z.B. extracranieller Bypass, oder beim Schlaganfall. Bisher wurde über dieses Thema wenig diskutiert, obwohl gerade bei der fokalen Ischämie gute Ergebnisse im Tierexperiment auf gute Therapieerfolge in der klinischen Therapie hoffen lassen. Die Anwendung dürfte in der Klinik aber durch das hohe Durchschnittsalter der Schlaganfallpatienten limitiert werden. Lawner (1979) wandte Barbiturate während einer extra/intrakraniellen Bypass-Operation an, zur Verhinderung von neurologischen Ausfällen durch eine intraoperative Blutung. Unter einer Dosierung von 12 mg/kg zeigten sich keine neurologischen Ausfälle postoperativ. Globale Ischämie - Hypothesen - Herzstillstand-Schock: Am Modell der globalen Ischämie führten Nemoto (1978), Bleyeart (1978), Oldfield (1982), Steen (1979), Snyder (1979), Tamura (1980) ihre Untersuchungen durch. Quasha (1981) untersuchte während Bypassoperation,

Hoffmann (1979), Breivik (1978), Safar (1978) dokumentierten die Wirkung von Barbituraten nach Reanimation.

Bei Nemoto zeigten sich 50 % neurologische Ausfälle bei Kontrolltieren und 0 % unter Barbiturat. Sehr gute Ergebnisse bekam Bleyeart (1978) mit 90 mg/kg fünf Minuten nach Ischämie und mit 120 mg/kg 60 Minuten nach Ischämie, nämlich 0 % und 7 % neurologische Ausfälle. Parallel zu dem neurologischen Status waren die histopathologischen Veränderungen.

Sehr gute Ergebnisse erzielten auch Oldfield (1982) mit 30 mg/kg über fünf Minuten nach Ischämie. Steen (1979) und Snyder dagegen fanden keine signifikanten Unterschiede zwischen Barbituratgruppe und Kontrollgruppe.

Veränderungen im EEG sind ein guter Marker für Veränderungen der $CMRO_2$. Die Dauer von burst suppression Muster und isoelektrisches EEG während Bypass-Operation untersuchte Quasha (1981). Selman (1981) fand eine Senkung des intrakraniellen Druckes von 90 mmHg. 1982 bestätigte er seine Ergebnisse.

Wurde die Therapie 30 Min. nach Ischämie begonnen, fiel der ICP auf 13 mmHg. Gleichlautend formulierte Nemoto (1978) seine Ergebnisse. Shapiro fand 1973 bei 95 % von Patienten mit SHT eine Senkung des ICP auf 26 mmHg, dies entspricht 59 %.

Ein Jahr später zeigte er unter Thiopental eine Senkung um 31 % und unter Pentobarbital eine Senkung um 40 % auf. 76 % der Patienten mit SHT und ICP über 40 mmHg wiesen eine Senkung des ICP auf kleiner 15 mmHg auf (Marshall 1979). 26 % Senkung des ICP zeigte Schulte am Esch (1978) und Marshall (1978) konnte beim Reye's Syndrom den ICP durch Barbiturat auf kleiner 20 mmHg halten. Eine Senkung des ICP unter Barbiturat und unter Etomidate fand Schulte am Esch (1982). Autoren, wie Selman (1981), Selman (1982), Tamura (1979), Lawner (1979) und Corkill (1976) zeigten die protektive Wirkung der Barbiturate an Veränderungen des neurologischen Status, der histopathologischen Veränderungen an fokaler cerebraler Ischämie auf. Selman fand zusätzlich zur ICP-Senkung und Ödemreduktion 90 % bessere neurologische Ergebnisse und gleichsinnig niedrigere histopathologische Veränderungen unter 30 mg/kg Pentobarbital 30 Min. nach Ischämie.

Die Abhängigkeit guter neurologischer Ergebnisse zeigte Selman (1982) durch Barbituratgabe 30, 120, 240 Minuten nach Ischämie auf. Dabei fand er die längste EEG-Unterdrückung bei Barbiturat plus Hypothermie.

Hoffmann (1979) konnte durch Gabe von insgesamt 825 mg Thiopental neurologische Ausfälle nach Reanimation verhindern.

Breivik (1978) fand bei 2/3 eines Patientenkollektivs nach Reanimation keine neurologischen Ausfälle.

Nicht nur durch Ischämie kommt es zu Hirnödemen und ICP-Steigerung, auch andere Noxen, wie das schwere SHT führen zu primären und sekundären Hirnschäden. Shapiro (1973) und Shapiro (1974), sowie Marshall (1979) fanden eine deutliche Senkung des ICP, bei Erhöhung und Stabilisierung des CPP. Bei 10 von 19 Patienten mit ICP-Erhöhung größer 40 mmHg fand Marshall (1979) eine gute Heilung. Bei Wiedemann (1980) zeigten zwei der drei überlebenden Patienten eine gute Heilung, Grad I nach der Jennetteinteilung. Unter Serumspiegeln zwischen 2,5 und 4,0 mg blieb beim metabolischen Leberkoma (Reye-Syndrom) der ICP unter 20 mmHg.

4. Zusammenfassung:

Es zeigte sich die protektive Wirkung von Barbituraten im Tiermodell bei der fokalen und globalen Ischämie, sowie im klinischen Bereich bei schweren SHT und bei der Reanimation. Während für globale Ischämie wie bei Herzstillstand Literatur zur Verfügung stand, war für die klinische Anwendung bei der fokalen Ischämie, die dem Schlaganfall entspricht, keine Literatur greifbar. Greift man auf Wert- und Dosierungsangaben aus experimentellen Arbeiten zurück und überträgt diese wie bei den anderen Ischämieformen auf die Klinik, so müßten sich durch Barbiturate günstige Ergebnisse zeigen.



Ich danke Herrn Dr. Einhäupl für die Überlassung des
Themas und seine freundliche Unterstützung bei dessen
Bearbeitung.

Tabellarischer Lebenslauf:

Name:	Thomas Otto Schrott
Anschrift:	Pretzfelderstr. 2, 8000 München 60
Telefon:	089/874262
Geburtsdatum:	30.04.1954
Eltern:	Dr. med. Adolf Schrott und Frau Gabriele Schrott, geb. Fischl
Staatsangehörigkeit:	Deutsch
Familienstand:	Ledig
Schulen:	1960-64 Grundschule in München Aubing 1964-73 Karlsgymnasium München Pasing Abschluß mit Abitur im Mai 1973
Studium:	Wintersemester 1973/74 einschließlich Wintersemester 1976/77 Studium der Chemie an der Ludwig-Maximilians-Universität München Sommersemester 1977 Studium der Human- medizin an der Ludwig-Maximilians-Univer- sität München Anschluß durch III. Teil der ärztlichen Prüfung, schriftlicher Teil 06.04.82 und mündlicher Teil 13.04.1982 Approbation als Arzt am 20.04.1982
Beruf:	Vom 01.10.82 - 30.04.84 Privatklinik für Innere Medizin, Herrsching am Ammersee Seit dem 02.05.84 Abteilung für Anästhesie des Kreiskrankenhauses Garmisch-Partenkirchen

ASTRUP, J.; NORDSTRÖM, C.H.; REHNCRONA, S.:

Rate of rise in extracellular potassium in the ischemic rat brain and the effect of pre-ischemic metabolic rate: Evidence for a specific effect of phenobarbitone. In Ingvar DH, Lasse HA (eds) Cerebral Funct.

Copenhagen, Munksgaard 7.8-7.9. (1977)

BELOPAVLOVIC, M.; BUCHTHAL, A:

Barbiturate therapy in the management of cerebral ischemia. Case Report.

Anesthesiology 35 271 (1980)

BERING, E.A.:

Effects of profound hypothermia and circulatory arrest on cerebral oxygen metabolism and cerebrospinal fluid electrolyte composition in dogs..

J. Neurosurg. 39 199-205 (1974)

BLEYAERT, A.L.; NEMOTO, E.M.; SAFAR, P.; STEZODSKI, W.;

WICKEL MOOSSY, J.; RAO, G.:

Thiopental amelioration of brain damage after global ischemia in monkeys..

Anesthesiology 49 390-398 (1978)

BRAINSTON, N.M.; HOPE, F.R.C.S.; LINDSAY SIMON, T.D.:

Barbiturates in focal ischemia of primate cortex: Effects on blood flow distribution, evoked potential and extracellular potassium..

Stroke, Vol.10 6 (1979)

BREIVIK, H.; SAFAR, P.; SANDS, P.; FABRITIUS, H.; LIND, B.;

LUST, P.:

Clinical feasibility trials of barbiturate therapy after cardiac arrest..

Critical care medicine, Vol.6 No.4 (1978).

O BRIEN;WALTZ, A.G.;JORDAN, M.M.:

Ischemic cerebral edema. Distribution of water in brains of cats after occlusion on middle cerebral artery..

Arch. Neurol. 30 456-460 (1974)

BROCK, M.;WIEGAND, H.;ZILLIG, C. et al.:

The effect of dexamethasone on intracranial pressure in patients with supratentorial tumors, in Pappius, H.M., Feindel, W. (eds): Dynamics of brain edema..

Springer,Heidelberg,New York 330-336 (1976)

BROCKMANN, S.K.;JUDE, J.R.:

The tolerance of the dog brain to total arrest of circulation..

Bull Johns Hopkins Hosp. 106 74-80 (1960)

BRUNNER, L.H.;PASSONEAU, J.V.;MOLSTADT, C.:

The effect of volatile anaesthetics on level of metabolites and on metabolic rate in brain..

J. Neurochem. 18 301 (1971)

CARLSSON, C.;HARP, J.R.;SIESJÖ, B.K.:

Metabolic changes in the cerebral cortex of the rat induced by intravenous pentothal sodium..

Acta Anaesth. Scand. (Supp) 57 7 (1975)

CHAPMAN, A.G.;NORDSTRÖM, C.H.;SIESJÖ, B.K.:

Influence of phenobarbital anaesthesia on carbohydrate and amino acid metabolism in rat brain..

Anesthesiology 48 175-182 (1978)

CHRISTENSEN, M.S.;HOEDT-RASMUSSEN, K.;LASSEN, N.A.:

The cerebral blood flow during halothane anesthesia..

Acta Neurol. Scand. 14 153 (1965)

CORKILL, G.;CHIKOVANI, O.K.;McLEISH,McDONALD, L.W.;YOUNANS, J.H.:

Timing for pentobarbital administration for brain protection

in experimental stroke..

Surg. Neurol. 15 (1976)

CRANE, P.D.;BRAUN, L.D.;CORNFORD, E.M. ;CREMER, J.E.;GLASS OLDENFORD:
Dose dependent reduction of glucose utilisation by pentobarbital
in rat brain..

Stroke, Vol.9 1 (1978)

CROWELL, R.M.;OLSSON, Y.:

Impairment microvascular filling after focal cerebral ischemia
in monkeys..

J. Neurosurg. 36 303-309 (1972)

DIAZ, F.G.;MASTRI, A.R.;AUSHAN, J.I. et al.;

Acute cerebral revascularization after regional cerebral ischemia
in the dog, Part II: Clinicopathological correlation..

J. Neurosurg. 51 644-653 (1979)

DUJOVNY, M.;OSGOOD, C.P.;BARRIONUEVO, P.J. ;et al. :

Middle cerebral artery microneurosurgical embolotomy..

Surgery 80 336-339 (1976)

FLAMM, E.S.;DEMOPOULOS, H.B.;SELIGAM, M.L.;et al.:

Possible molecular mechanisms of barbiturate-mediated protection
in regional cerebral ischemia..

Acta Neurol. Scand., Supp.64 56 150-151 (1977)

GOLDBERG, N.D.;PASSONEAU, J.V.;LOWERY, O.H.:

Effects of changes in brain metabolism on the level of critic
acid cycle intermediates..

J. Biol. Chem. 241 3997-4003 (1966)

HARP, J.R.;SIESJÖ, B.K.:

Effects of anaesthesia on cerebral metabolism, in Gordon E
(ed): A Basis and Practice of Neuroanaesthesia. Amsterdam/New York.:
Excerpta Medica 288 (1975)

HARPER, A.M.:

The interrelationship between and PCO₂ and blood pressure in
the regulation of blood flow through the cerebral cortex..

Acta. Neurol. Scand. 14 94 (1965)

HEILBRUN, M.P.;BOYSEN, G.:

Relationship between cerebral perfusion pressure and regional
cerebral blood flow in patients with severe neurological disorders..

Stroke 3 181 (1972)

HEISS, W.D.;ZIEGLER, K.;TURNHEIMER, M.;et al. :

Flow and compartmental weight in relation to the course of stroke..

Stroke 7 399-403 (1976)

HOFF, J.T.:

Resuscitation in focal brain ischemia..

Critical care medicine, Vol.6 4 (1978)

HOFFMANN, L.;GETHMANN, J.W.;SCHMIDT, D.;SCHWARZ, M.;RATING, D.:

Hochdosierte Thiopentalgabe zur Therapie der postischämischen
Anoxie des Gehirns..

Anästhesist 28 339-342 (1979)

JENNETT, W.B.;BARKER, J.;FITCH, W.;McDOWALL, D.G. :

Effect of anaesthesia on intracranial pressure in patients
with space occupying lesions..

Lancet 1 61 (1969)

McILLWAIN, H.:

Regulatory significance of the release and action of adenine
derivates in cerebral system..

Biochem. Soc. Symp. 36 69-85 (1972)

INGVAR:-

Cerebral blood flow.

Springer, Heidelberg, Berlin, NY 293 (1969)

JOST, U.; BORTEL, H.J.; SCHMITT, M.; HOYER:

Beeinflussung der cerebralen Glykolyse und Atmungskettenoxidation
(dem neuronalen energieliefernden Stoffwechsel) durch Thiopental
Flunitrazepam und Etomidate im steady state einer standardisierten
Inhalatio.

Anaesthesist 29 12-17 (1980)

KASSELL, N.; HITCHCOH, P.; FERK, M.K.; SOKOLL, M.; HILL, T.:

Influence of changes in arterial PCO₂ on cerebral blood flow
and metabolism during high-dose barbiturate therapy in dogs..
J. Neurosurg. 54 615-619 (1981)

KOFKE, W.A.; NEMOTO, E.M.; HOSSMANN, K.A.; TAYLOR, F.; KESSL, P.;
STEZOSKI, W.:

Brain blood flow and metabolism after global ischemia and
post-insult thiopental therapy in monkeys..
Stroke, Vol.10 5 (1979)

KREBS, H.A.:

Control of metabolic processus..
Endeavour 16 125-132 (1957)

LAFFERTY, J.J.; KEYKHAN, M.M.; SHAPIRO, H.M.; et al.:

Cerebral Hypometabolism obtained with deep pentobarbital anaesthesia
and hypothermia (30 Grad).
Anesthesiology 49 159-164 (1978)

LANGFITT, T.W.; OBRIST, W.D.; GENNARELLI, T.A.:

Correlation of cerebral blood flow with outcome in head injury
patients..
Ann. Surg. 186 411 (1977)

LAURENT, J.P.; LAWNER, P.; FREDERICK, A.; SIMEONE FINK,:

Pentobarbital changes compartmental contribution to cerebral

blood flow..

J. Neurosurg. 56 504-510 (1982)

LAWNER, P.M. ;SIMEONE, F.A.:

Treatment of intraoperative middle cerebral artery occlusion
with pentobarbital and extracranial-intercranial bypass..

J. Neurosurg. 51 710-712 (1979)

LIND, B.;SNYDER; J.;KAMPSCHULTE, S.;SAFAR, P.:

A review of total brain ischemia models in dogs and original
experi- ments on clamping the aorta..

Resuscitation 4 19-31 (1975)

LITTLE, J.R.;SUNDT, T.M.;KERR, F.W.L.:

Neuronal alterations in developing cortical infarction. An
experi- mental study in monkeys..

J. Neurosurg. 40 186-198 (1974)

LITTLE, J.R.;KERR, F.W.L.;SUNDT, T.M.;et al.:

Microcirculatory obstruction focal cerebral ischemia. Relations-
ship to neural alterations..

Mayo Clin. Proc. 50 264-270 (1975)

LOWERY, O.H. ;et al. :

Effect of ischemia on known substrate and cofactors of the
glycolytic pathway in brain..

J. Biol. Chem. 239 18-30 (1964)

LUNDBERG, N.:

Continuous recording and control of ventricular fluid pressure
in neurosurgical practice. .

Acta. psychiatr. Scand. 36 Supp.149,1 (1960)

MARSH, M.L.;MARSHALL, L.F.;SHAPIRO, H.N.:

Neurosurgical intensive care..

Anesthesiology 47 149-163 (1977)

MARSHALL, L.F.;SHAPIRO, H.M.;RAUSCHER, A.;KAUFMANN, N.M.:
Pentobarbital therapy for intracranial hypertension in metabolic
comaKeyes Syndrome.
Crit. Care Med. 6 1-5 (1978)

MARSHALL, L.F.;SMITH, R.W.;SHAPIRO, H.M.:
Part I: The significance of intracranial pressure monitoring.
Aus: The outcome with aggressive treatment in severe head
injuries..
J. Neurosurg. 50 20-25 (1979)

MARSHALL, L.F. ;SMITH, R.W.;SHAPIRO, H.M.:
Part II: Acute and chronic barbiturate administration in the
manage- ment of head injury..
J. Neurosurg. 50 26-30 (1979)

DEIBCKENS, H.H.;AHNEFELD, F.W.:
Zerebrale Reanimation: Wirken Barbiturate hirnpotektiv..
Notfallmedizin 8 157-160 (1982)

MICHENFELDER, J.D.;THEYE, R.A.:
Cerebral protection by thiopental during hypoxia..
Anesthesiology Vol.39 5 (1973)

MICHENFELDER, J.D.;MILDE, J.:
Influence of anesthetics on metabolic, functional and pathological
responses to regional cerebral ischemia..
Stroke 6 (1975)

HILLER, J.D.;BECKER, D.P.;WARD, J.D.:
Significance of intracranial hypotension in severe head injury. .
J. Neurosurg. 47 503 (1977)

MOSELEY, I.;LAURENT, J.P.;NOLINARI, G.F.:
Barbiturat attenuation of the clinical course and pathologic

lesions in a primate stroke model. .

Neurology 25 870-874 (1975)

MYERS, R.R.;SHAPIRO, H. M. :

Local cerebral metabolism during enflurane anaesthesia.

Electroencephal.Clin.Neurophys 47 153 (1979)

NEMOTO, E.M. ;KOFKE, A.;KESSLEN, P.:

Studies on the pathogenesis of ischemic brain damage and the mechanism of its amelioration by thiopental..

Acta. Neurol. Scand. Supp.64 56 (1977)

NEMOTO, E.;BLEYEART, A.;STEZOSKI, W.;BANDARANAYAKE, N.;MOOSSY, J. ;
SAFAR, P.:

Amelioration of postischemic anoxic brain damage by thiopenals.

Advances in cardio-pulmonary resuscitation.

Springer 187-194 (1978)

NILSSON, L.;BUSTO, R.:

Brain energy metabolism during the process of dying and after cardiopulmonary resuscitation..

Acta. Anaesth. Scand. 20 57 (1976)

NORDSTRÖM, C.H. ;SIESJÖ, B.:

Effects of phenobarbital in cerebral ischemia. Part I: Cerebral energy metabolism during pronounced incomplete ischemia. .

Stroke, Vol.4 4 (1978)

NORDSTRÖM, C.H.:

Part II: Restitution of cerebral energy state, as well as of glycolytic metabolites, citric acid cycle intermediates and associated amino acids after pronounced incomplete ischemia..

Stroke Vol. 9 4 (1978)

OLDFIELD, E.H.;PLUNKETT, R.J. ;NYLANDER, R.J.;MEACHAM, W.F.:

Barbiturat protection in acute experimental spinal cord ischemia..
J. Neurosurg. 56 511-516 (1982)

PICHLWAYR, GAUCH, D. ;SCHMITZ-FEUEHHAKE;FABEL, H.;HUNDESHAGEN:
Verlauf der Gehirndurchblutung des Hundes unter steigenden
Dosen von Thiopental-Natrium. .
Der Anästhesist Band 20 (1971)

PIERCE, E.C. ;LAHBERGSEN, C.J. ;DEUTSCH; S. ;CHASO, P.E. ;
LINDE, H.W. ;DRIPPS, R.R.:
Cerebral circulation and metabolism during thiopental anaesthesia
and hyperventilation in man. .
J. clin. Invest. 41 1664 (1962)

PRIOR, P. :
Monitoring cerebral function. Long term record of cerebral
electrical activity. .
Elsevier, Amsterdam (1979)

QUASHA, A.L.;TINKER, J.H.;SHARBROUGH, F.W.:
Hypothermia plus thiopental: prolonged electroencephalographic
suppression..
Anesthesiology 55 636-640 (1981)

RIETBROCK, I. ;LAZARUS, G.;RICHTER, E.;BREIMER, D.D. :
Hexobarbitone disposition at different stages of intensive
care treatment. .
Brit. J. Anaesth. 53 283 (1981)

SAFAR, P. :
Advances in cardio pulmonary resuscitation. Ed. P. Safar. .
Springer-Verlag (1977)

SAFAR, P.;BLEYAERT, A. ;HEMOTO, E.M. ;MOOSSY, J. ;SNYDER, V. :
Resuscitation after global brain ischemia-anoxia..
Critical care medicine Vol.6 4 (1978)

SCHULTE AM ESCH, J. ;PFEIFFER, G. ;THIEMIG, I. :

The effect of etomidate and thiopental on increased intracranial pressure. .

Anaesthesist 27 71-75 (1978)

SCHULTE AM ESCH, J. ; :

Klinische Erstbehandlung und Anästhesie beim schweren
Schädel-Hirn-Trauma. .

Notfallmedizin 8 780-789 (1982)

SELMAN, W. ;SPETZLER, R. ;ROESSMANN, U. ;ROSENBLATT, J. ;

CRUMRINE, R. :

Barbiturate-induced coma therapy for focal cerebral ischemia. .

J. Neurosurg. 55 220-226 (1981)

SELMAN, W.R. ;SPETZLER, R. ;RODSKI, R. ;ROESSMANN, U. et al.:

Barbiturate coma in focal cerebral ischemia. Relationship of
protection to timing of therapy..

J. Neurosurg. 5 (1982)

SHAPIRO, H.M. ;GALINDO, A. ;WYTE, S.R. ;HARRIS, B.:

Rapid intraoperative reduction on intracranial pressure with
thiopentone. .

Brit. J. Anaesth. 45 1057 (1973)

SHAPIRO, H.M. ;WYTE, S.R. ;LOESER, J. :

Barbiturate-augmented hypothermia for reduction of persistent
intracranial hypertension. .

J. Neurosurg. 40 (1974)

SHAPIRO, H.M.;WYTE, S.R. ;LOESER, D.J. :

Barbiturates and hypothermia for persistently increased intracranial
pressure. .

J. Neurosurg. 40 (1974)

SHIHOZUKA, T. ;NEMOTO, E.M. :

Cerebrovascular responses to oxygen during barbiturate anesthesia. .
Anesthesiology Vol.55 3 (1981)

SHIU, G.K. ;NEMOTO, E.M. :

Barbiturate attenuation of brain free fatty acids liberation
during global ischemia. .
Anesthesiology, Vol.55 3 (1981)

SHIU, G.K.;NEMOTO, E.M. :

Barbiturate dose-related attenuation of brain free fatty acid
liberation during global ischemia.
Anesthesiology, Vol.55 3 (1981)

SIMEONE, F.A. ;FRAZER, G. ;LAWNER, P. :

Ischemic brain edema: comparative effects of barbiturates and
hypothermia..
Stroke, Vol.10 1 (1979)

SMITH AL HOFF, J.T. ;NIELSEN, S.L et al. :

Barbiturat protection in acute focal cerebral ischemia. .
Stroke 5 1-7 (1974)

SMITH, A.L. ;NEIGH, J.L. ;HOFFMANN, I.G. ;WOLLMANN, H.:

Effect of blood pressure alterations on CBF during general
anaesthesia in man.
In:Brock, M.C., Fieschi, D.H. (1976)

SMITH, A.L. :

Barbiturat protection in cerebral hypoxia. .
Anesthesiology 47 285-293 (1973)

SNYDER, ;BRUCE, D. ;RAMIREZ-LASSEPAS, M.;SUKHUM, P.;FRYD, D.;
SUNG, J.M. :

Failure of thiopental to modify global anoxic injury.
Stroke Vol.10 2 (1979)

SOKOLOFF, L.;REIVICH, M. ;KENNEDY, C.;DES ROSIERS, M.H. ;

PATLAK, C.S. ;PETIGREW, K.D. :

The 14 C deoxyglucose method for the measurement of local cerebral glucose utilisation: theory, procedure and normal values in the conscious and anesthetized albino rat. .

J. Neurochem. 28 897-916 (1977)

SONDERGARD, W. :

Intracranial pressure during general anaesthesia. .

Dan. med. Bull. 8 18 (1961)

STEEN, P. ;MILDE, J. ;MICHENFELDER, J. D. :

No barbiturate protection in a dog model of complete cerebral ischemia. .

Ann. Neurol. 5 343-349 (1979)

SUNDT, T.M. jr. ;MICHENFELDER, J.D. :

Focal transient focal ischemia in the squirrel monkey: effect of brain adenosin triphosphate and lactat levels with electrocorticographic and pathologic correlation. .

Circulation Research 30 703-712 (1972)

TANURA, A. ;TAKAO, A. ;KEIJI, S. ;TSUNAGARI, T. ;AKIRA, N. :

Protection from cerebral ischemia by a new imidazole derivate (Y-9179) and pentobarbital. A comparative study in chronic middle cerebral artery occlusion in cats. .

Stroke Vol. 10 2 . (1979)

WADE, J.G. ;SORENSEN, S.C. :

Effect of cerebrospinal fluid following total cerebral ischemia..

Canad. Anaesth. Soc. J. Vol.25 1 (1978)

WIEDEMANN, K.;HANER, F. ;WEINHARDT, F. ;JUST, O.H. :

Barbituratinfusion bei schweren Schädelhirntrauma. .

Anästh. Intensivth. Notfallmed. 15 303-314 (1980)

